

# DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

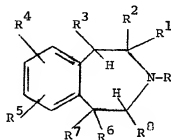
1<sup>re</sup> PUBLICATION

- 22 Date de dépôt ..... 14 février 1972, à 14 h 55 mn.  
41 Date de la mise à la disposition du  
public de la demande ..... B.O.P.I. — «Listes» n. 39 du 28-9-1973.
- 51 Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00/C 07 d 41/00, 57/00.
- 71 Déposant : PENNWALT CORPORATION. Société constituée selon les lois de l'État de  
Pennsylvanie, USA, résidant aux États-Unis d'Amérique.
- 73 Titulaire : *Idem* 71
- 74 Mandataire : Langner Parry, 7, rue de la Paix, Paris (2).
- 54 1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépines et leur préparation.
- 72 Invention de : Bola Vithal Shetty.
- 33 32 31 Priorité conventionnelle :

L'invention concerne des 1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépines substituées.

On utilise les composés de cette invention comme agents analgésiques, réduisant ainsi la douleur chez les animaux. On les utilise également comme antagonistes des narcotiques comme la morphine.

Les composés ont la formule générale :



Formule I

où R = H, un groupement alkyle inférieur ; un groupement alcényle inférieur contenant de 3 à 6 atomes de carbone, comme les groupements hydrocarbonés, insaturés et aliphatiques, à bas poids moléculaire, monovalents, contenant une double liaison, par exemple  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ , etc ; un groupement aralcényle inférieur, par

exemple  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$  ; un groupement cycloalkylalkyle, par

exemple  $-\text{CH}_2-\triangle$ ,  $-\text{CH}_2-\square$ ,  $-\text{CH}_2-\square$ , etc ; le

groupement propargyle, c'est-à-dire  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$  ; un groupement aralkyle inférieur, le groupement aryle étant choisi dans le groupe formé des groupements phényle, tolyle, nitrophényle, aminophényle, acylaminophényle, méthoxyphényle, hydroxyphényle, méthylaminophényle, éthylaminophényle, diméthylaminophényle, le composé phényle étant substitué en ortho, méta ou para ; un groupement hydroxyalkyle, un groupement hydroxyalkyle estérifié par un acide inférieur ; un groupement hétérocyclique comme les groupements thiényl, pyridinyl, furyl ; un groupement alkyle hétérocyclique comme les groupements phénylpipérazinyléthyle, 4-hydroxy-4-phényl-1-pipéridinyléthyle ou ces groupements estérifiés comme le groupement 4-propionoxy-4-phényl-1-pipéridinyléthyle,

- les groupements pipéridinyléthyle, phénylpipéridinyléthyle, pipérazinyléthyle, morpholinyléthyle, dialkylaminoalkyle, 2-phthalimidoéthyle (la partie phényle étant éventuellement substituée en ortho, méta ou para, par un groupement  $\text{NH}_2$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{OCH}_3$ , un halogène, un groupement alkyle), 2-(2-isoinдолinyl)-éthyle (la partie phényle pouvant être substituée en ortho, méta ou para par un groupement  $\text{NH}_2$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{OCH}_3$ , un halogène, un groupement alkyle), 2-(1-adamantyl)-éthyle (la partie adamantyle pouvant être substituée par un groupement  $\text{NH}_2$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{OCH}_3$ , un halogène, un groupement alkyle), 2- $\sqrt{4}$ -benzyl-1-pipérazinyl-éthyle (la partie phényle pouvant être substituée en ortho, méta ou para par un groupement  $\text{NH}_2$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{OCH}_3$ , un halogène, un groupement alkyle), 2- $\sqrt{4}$ -(o-méthylbenzyl)-1-pipérazinyl-éthyle (la partie phényle pouvant être substituée en ortho, méta ou para par un groupement  $\text{NH}_2$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{OCH}_3$ , un halogène, un groupement alkyle).
- $\text{R}^1 = \text{H}$  quand  $\text{R}^2 =$  un groupement alkyle inférieur ;  $\text{R}^1$  et  $\text{R}^2 =$  un groupement alkyle inférieur ;  $\text{R}^1 = \text{H}$  quand  $\text{R}^2 =$  un groupement phényle, phénylalkyle ;
- $\text{R}^3 = \text{H}$ , un groupement alkyle inférieur ;
- $\text{R}^4$  et  $\text{R}^5 =$  un hydrogène, des groupements alcoxy inférieur, par exemple  $-\text{OCH}_3$  ;  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$ ; hydroxyle, pyridinecarboxyle de

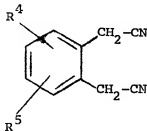
formule  $-\text{OCO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}$  ; amine, alkyle inférieur, un halogène,

- 25 des groupements nitro ;

$\text{R}^6 = \text{R}^7 = \text{H}$ , un groupement alkyle inférieur, phényle, phénylalkyle ;

$\text{R}^8 = \text{H}$ , un groupement alkyle, phényle, phénylalkyle.

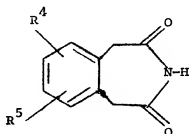
- Dans la discussion suivante du procédé de l'invention, les symboles  $\text{R}$  à  $\text{R}^8$  doivent être considérés tels que définis ci-dessus,
- 30 sauf indication contraire dans la discussion. On peut préparer les composés de l'invention où  $\text{R}$  est l'hydrogène, en traitant un composé de formule



Formule II

avec un acide halohydrique dans un solvant polaire, comme l'acide acétique, en chauffant dans l'eau le dérivé résultant qui est une 2-amino-3-halobenzazépine pour obtenir un imide cyclique de formule

5



Formule III

10

et en réduisant sélectivement les groupements carbonyle adjacents 15 au groupement imide du composé de Formule III.

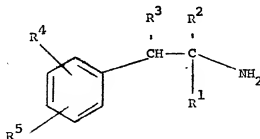
Le borane est un réactif approprié pour réduire les groupements carbonyle du composé de Formule III.

On peut également préparer les composés de l'invention où R est l'hydrogène en hydrogénant un composé de Formule II.

20 On effectue de préférence l'hydrogénation de façon catalytique en utilisant un catalyseur au nickel Raney.

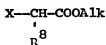
On peut préparer les composés de l'invention où R est l'hydrogène et où les substituants  $R^1$  à  $R^7$  sont des groupements alkyle inférieur, phényle ou phényl(alkyle inférieur), en faisant 25 réagir une amine de formule

30



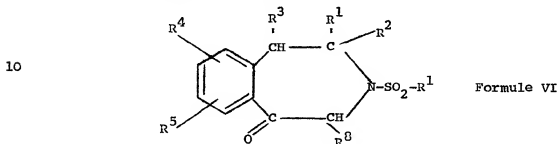
Formule IV

35 avec un composé de formule  $R^1-SO_2X$  où  $R^1$  est un radical organique et X est un halogène, en faisant réagir le sulfonamide correspondant ainsi obtenu avec un ester de formule



Formule V

où Alk est un groupement hydrocarboné et X est un halogène, en hydrolysant l'ester résultant, en traitant l'acide ainsi obtenu avec un agent d'halogénéation comme le chlorure de sulfonyle pour obtenir l'halogénure d'acide correspondant, en ajoutant l'halogénure d'acide à une suspension froide d'halogénure d'aluminium pour obtenir une benzazépinone de formule



15

en réduisant sélectivement le groupement carbonyle de la partie azépinone du composé de Formule VI et en éliminant le radical  $R^1-SO_2-$ .

On préfère utiliser le chlorure de p-toluènesulfonyle comme composé de formule  $R^1-SO_2X$ , alors que l'on préfère comme ester de formule V le bromacétate d'éthyle ou un de ses dérivés substitués convenablement.

Le borohydrure de sodium est un réactif préféré pour réduire sélectivement le groupement carbonyle du composé de Formule VI.

25 On peut préparer les composés de Formule I où R est autre que l'hydrogène, en faisant réagir un tel composé où R est l'hydrogène, avec un réactif qui remplace l'hydrogène par un des groupements R autres que l'hydrogène. De tels réactifs comprennent les composés de formule  $RX$  et  $R-C : OX$  où R est autre que l'hydro-  
30 gène et X est un halogène, ainsi que les aldéhydes et les cétones ayant au moins trois atomes de carbone.

Quand on utilise un réactif de formule  $R-C : OX$ , la partie carbonyle est ensuite sélectivement réduite en groupement méthylène. L'hydrure de lithium et d'aluminium est un réactif  
35 préféré pour la réduction.

Quand on utilise comme réactif un aldéhyde ou une cétone, on peut réduire la double liaison de la partie liée à l'atome d'azote du noyau azépine du produit. On préfère, pour la réduction, utiliser le borohydrure de sodium.

40 On peut faire des changements appropriés des substituants

R<sup>4</sup> et R<sup>5</sup> des composés de formule I par des moyens apparents à l'homme de l'art. Dans un mode de réalisation du procédé de l'invention, on traite les composés de Formule I où R est l'hydrogène et au moins un des groupements R<sup>4</sup> et R<sup>5</sup> est un groupement alcoxy, par un acide halohydrique en solution dans l'eau, de préférence l'acide bromhydrique, pour éliminer le groupement alcoxy et le remplacer par un groupement hydroxyle. On peut effectuer l'élimination avant ou après la réaction du composé de formule I avec les composés de formule RX et RC : OX, un aldéhyde ou une cétone, comme indiqué ci-dessus.

Les composés ci-dessus étant des bases organiques, forment facilement des sels avec les acides organiques ou minéraux comme les acides chlorhydrique, maléique, tartrique, sulfurique, et les autres acides non toxiques, pour former des sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables.

Les composés particulièrement satisfaisants du point de vue de l'analgésie et de l'antagonisme aux narcotiques sont les composés dans lesquels R<sup>4</sup> et R<sup>5</sup> sont des groupements hydroxyle ou alcoxy inférieur.

Le Schéma de Réaction A suivant illustre deux techniques générales de préparation d'un composé représentatif de formule I où R est un atome d'hydrogène, l'un des groupements R<sup>4</sup> et R<sup>5</sup> est un groupement méthoxy et l'autre un atome d'hydrogène, les substituants R<sup>1</sup> à R<sup>3</sup> et R<sup>6</sup> à R<sup>8</sup> étant l'hydrogène.



Les modes opératoires suivants illustrent la préparation des intermédiaires utilisés dans la synthèse indiquée dans le schéma de réaction précédent.

Mode opératoire I

3,4-Diméthylanisole

- 5 On met en suspension du 3,4-diméthylphénol (1 kg, 8,2 moles) dans de l'eau (3300 ml) et on chauffe le mélange agité à 45°C. On enlève la source de chaleur. On ajoute alternativement sous agitation constante des portions de sulfate de diméthyle
- 10 (1310 g, 10,4 moles) et d'une solution d'hydroxyde de sodium (576 g, 14,4 moles) dans de l'eau (1480 ml), de façon que la chaleur de réaction maintienne la température à 47 - 50°C. L'addition prend environ 5 heures. On agite à la température de la pièce le mélange résultant pendant encore 3 heures puis on
- 15 le laisse au repos toute la nuit à la température de la pièce.
- On extrait le mélange réactionnel avec du chloroforme (1 x 800 ml, 3 x 400 ml). On lave les couches chloroformiques réunies avec de l'eau (3 x 200 ml). Après séchage de la solution chloroformique sur du sulfate de magnésium anhydre, on évapore le
- 20 solvant dans un évaporateur rotatif à 15 mm de mercure. On distille l'huile légèrement jaune qui reste, à une pression de 7 mm, et on recueille la fraction bouillant entre 85 et 88°C. On recueille 942 g.

Mode opératoire II

Acide 4-méthoxyphthalique

- 25 On met en suspension du 3,4-diméthylanisole (250 g, 1,84 mole) dans de l'eau (7 l) à 70°C. On ajoute petit à petit du permanganate de potassium (2 kg, 12,6 moles) à une vitesse qui maintient la température entre 75 et 85°C. L'addition est terminée en 5 heures.
- 30 On agite pendant encore 3 heures le mélange réactionnel, sans le chauffer, puis on le laisse toute la nuit à la température de la pièce. On enlève le bioxyde de manganèse précipité par filtration sous vide. On ajoute du chlorure de sodium (1500 g) au filtrat que l'on acidifie ensuite avec de l'acide chlorhydrique
- 35 concentré (environ 800 ml) jusqu'à pH 1-2. On extrait le précipité par de l'acétate d'éthyle (3 x 1 l). On sèche l'extrait d'acétate d'éthyle sur du sulfate de magnésium anhydre, puis on évapore le solvant à 15 mm de mercure. Le solide résiduel a un point d'ébullition de 163 - 174° et un poids de 240 g.



Mode opératoire IIIAnhydride 4-méthoxyphthalique

On mélange de l'acide 4-méthoxyphthalique (959 g, 5,06 moles) et de l'anhydride acétique (2 l) et on les chauffe à reflux.

- 5 Après 2 heures à reflux, on filtre la solution pendant qu'elle est encore chaude. On refroidit le filtrat à la température de la pièce puis on le refroidit à -70°C pendant la nuit. On récupère le précipité solide par filtration sous vide, on le lave avec de l'éther de pétrole (40 - 60°) et on le sèche à l'air.
- 10 Le précipité ~~aun poids~~ de 649 g et un point de fusion de 89 - 94°C.

On évapore à siccité à 15 mm de mercure les liqueurs-mères d'anhydride acétique. On dissout le résidu dans de l'acétate d'éthyle (1 l) et on lave la solution avec de l'eau (2 x 500 ml), avec une solution saturée de carbonate de sodium (2 x 500 ml), 15 de l'eau (500 ml), et une solution saline saturée (500 ml). On sèche l'acétate d'éthyle sur du sulfate de magnésium anhydre et on l'évapore à 15 mm. Le solide obtenu a un point de fusion de 89 - 93°C et un poids de 103 g.

Mode opératoire IV4-Méthoxy-o-xylénol

On met en suspension de l'hydruure double de lithium et d'aluminium (75 g, 1,98 mole) dans du tétrahydrofuranne (2 l) 5 sous atmosphère d'azote à la température de la pièce. On ajoute goutte à goutte à la suspension agitée une solution d'anhydride 4-méthoxyphthalique (250 g, 1,40 mole) dans du tétrahydrofuranne (500 ml) pendant 3 heures. On chauffe à reflux le mélange réactionnel résultant pendant 2 heures puis on le laisse 10 toute la nuit à la température de la pièce. On ajoute successivement de l'eau (75 ml), une solution d'hydroxyde de sodium à 15% (75 ml) et de l'eau (225 ml), au mélange réactionnel agité et refroidi par de la glace. On continue à agiter pendant encore une heure; puis on filtre les sels. On sèche le filtrat 15 sur du sulfate de magnésium. On évapore le solvant séché à 15 mm. On obtient une huile incolore qui se solidifie au repos en donnant 217 g du diol de point de fusion 69-73°C et de point d'ébullition 146°C à 0,025 mm.

Analyse élémentaire

- 20 Calculée pour  $C_9H_{12}O_3$ ; C = 64,27; H = 7,19.  
Trouvée C = 64,01; H = 7,43.

Mode opératoire V4-Méthoxy- $\alpha,\alpha'$ -dibromo-o-xylène

On met en suspension du 4-méthoxy-o-xylénol (250 g, 25 1,49 mole) dans du dichlorométhane (2,5 l) à la température de la pièce. On ajoute goutte à goutte pendant 5 heures et demie du tribromure de phosphore (417 g, 1,49 mole). La température ne dépasse jamais 35°C. On ajoute en 5 heures les 100 premiers ml de bromure, et le reste en 30 minutes. On 30 agite le mélange réactionnel pendant encore 2 heures puis on le refroidit à 10°C et on ajoute 500 ml d'eau en 10 minutes. La température reste inférieure à 25°C. Après encore 5 minutes, on sépare le dichlorométhane et on le lave avec une solution saturée de carbonate de sodium (500 ml), de l'eau (2 x 400 ml) 35 et une solution saline saturée (400 ml). On sèche la solution de dichlorométhane sur sulfate de magnésium. L'évaporation du solvant à une pression de 15 mm fournit 430 g d'un solide de point de fusion 48 - 50°.

On recristallise le produit dans de l'éther de pétrole 40 (40 - 60°C). Son point de fusion est alors 49 - 49,5°C.

## Analyse élémentaire

Calculée pour  $C_9H_{10}Br_2O$  : C = 37,04; H = 3,43; Br = 54,36

Trouvée : C = 37,15; H = 3,60; Br = 54,42.

Mode opératoire VI

- 5 4-Méthoxy-o-phénylènediacétonitrile  
On met en suspension du cyanure de sodium finement moulu (73 g, 1,48 mole) dans du diméthylsulfoxyde (500 ml) à l'aide d'un "Vibro-Mixer". On ajoute goutte à goutte à la suspension de cyanure une solution de 4-méthoxy- $\alpha,\alpha'$ -dibromo-o-xylène 10 (113 g, 0,384 mole) dans du diméthylsulfoxyde (200 ml). On garde la température interne à 35-38°C en utilisant un bain de glace. L'addition prend 15 minutes. On continue l'agitation du mélange réactionnel pendant encore 1 heure et demie. On verse le mélange réactionnel dans de l'eau (4 l). On extrait 15 le mélange aqueux avec de l'éther (2 x 1 l, 3 x 300 ml) et on lave les extraits étherés combinés avec de l'acide chlorhydrique dilué (6N) (2 x 500 ml), une solution saturée de carbonate de sodium (1 x 500 ml), de l'eau (3 x 500 ml), et une solution saturée de chlorure de sodium (2 x 500 ml). On sèche la 20 couche étherée sur du sulfate de magnésium. On évapore la solution étherée séchée et l'on obtient une huile que l'on distille en recueillant la fraction qui bout entre 160 et 165° (à 0,1 mm). On recueille 53 g. On cristallise l'huile obtenue dans l'éther (650 ml) ce qui donne 45 g (p.f. 51 - 53°).
- 25 On fait une seconde récolte de 5,8 g (p.f. 49 - 51°).

## Analyse élémentaire

Calculée pour  $C_{11}H_{10}N_2O$  : C = 70,78; H = 5,48; N = 14,90.

Trouvée C = 70,95; H = 5,41; N = 15,05.

Mode opératoire VII

- 30 4-Méthoxy-o-phénylènediacétimide  
On dissout dans de l'acide acétique (180 ml) du 4-méthoxy-o-phénylènediacétonitrile (135 g, 0,725 mole) et on l'ajoute goutte à goutte pendant 30 minutes à une solution d'acide bromhydrique dans l'acide acétique (32%, 500 g) à 15 - 20°C.
- 35 On agite le mélange réactionnel à la température de la pièce pendant 4 heures. On filtre le solide précipité et on le lave avec de l'acide acétique jusqu'à ce que le solide soit incolore. On lave le solide à l'acétone et on le sèche à l'air. Il pèse alors 196 g.
- 40 On ajoute le solide ci-dessus à de l'eau (3,5 l) que l'on

a auparavant chauffée à 85°. Quand tout le solide est dissout, on ajoute pendant cinq minutes de l'acétate de sodium anhydre (48 g, 0,59 mole). La température monte à 93° et on la maintient à 92 - 93° pendant 1 heure. On enlève la source de chaleur et on agite le mélange réactionnel pendant 45 minutes pendant que la température descend à 70°. On filtre le mélange réactionnel chaud pour obtenir l'imide désiré de point de fusion 180 - 183°, (105 g). On recristallise l'imide dans le méthanol absolu. Son point de fusion est alors 181 - 183°.

#### IO Analyse élémentaire

Calculée pour  $C_{11}H_{11}NO_3$  : C = 64,38; H = 5,40; N = 6,83.

Trouvée C = 64,57; H = 5,59; N = 6,62.

On donne les exemples suivants de composés spécifiques et de leur préparation pour illustrer l'invention, étant entendu <sup>ayant</sup> que les autres composés/la formule générale peuvent être fabriqués par des modifications de routine connues dans la technique.

#### Exemple 1a

##### 7-Méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

##### Méthode I

20 On ajoute par portions pendant 20 minutes du 4-méthoxy-o-phénylènediacétimide (50 g, 0,245 mole) à une solution de borane dans le tétrahydrofurane (1 l, 1 mole dans  $BH_3$ ), que l'on agite à 10°C sous atmosphère d'azote. On agite la solution à la température de la pièce pendant 5 heures. On ajoute 25 de l'acide chlorhydrique (6N, 20 ml) au mélange réactionnel agité et refroidi par de la glace, pendant 45 minutes. La formation d'écume initiale subsiste et on ajoute encore 230 ml d'acide chlorhydrique (6N) pendant 30 minutes. On agite la suspension à la température de la pièce pendant 16 heures, puis 30 on filtre les parties insolubles. On évapore le filtrat à siccité à 15 mm et on traite le solide résiduel avec de l'eau (500 ml). On filtre le mélange aqueux et on alcalinise le filtrat avec une solution à 10% d'hydroxyde de sodium. On extrait l'huile précipitée par le benzène (1 l) et on sèche 35 l'extrait benzénique sur du sulfate de magnésium. L'évaporation du benzène fournit une huile (32 g) que l'on distille à 0,05 mm. On recueille la fraction qui bout entre 90 et 93°. Elle pèse 28 g.

On analyse l'amine sous forme de son maléate que l'on 40 recristallise dans la méthyléthylcétone. Son point de fusion

est de 140 - 141°.

Analyse élémentaire

Calculée pour  $C_{11}H_{15}NO - C_4H_4O_4$ : C = 61,42; H = 6,53;  
N = 4,78.

5 Trouvée C = 61,52; H = 6,74; N = 4,93.

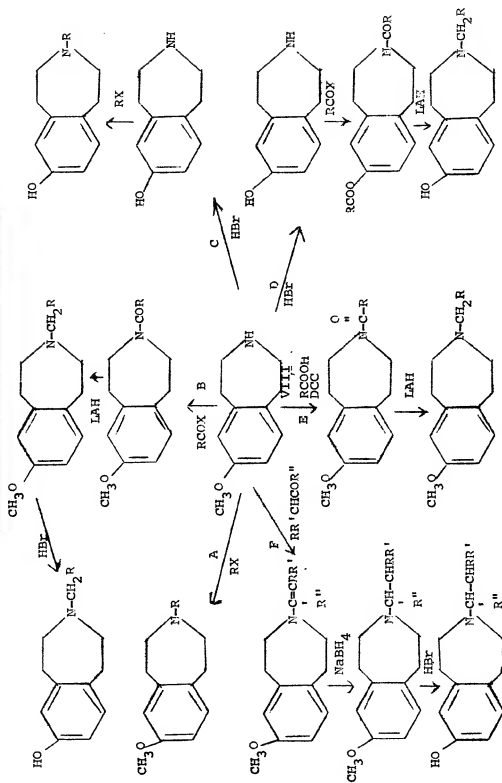
Exemple 1b

Méthode II

On charge une bombe d'hydrogénation de Parr (1 l) avec  
du 4-méthoxy-o-phénylènediacétonitrile (75 g, 0,403 mole),  
10 de l'éthanol absolu (500 ml) et un catalyseur au nickel  
Raney (Raney n° 28 dans l'eau, 50 g de catalyseur humide). On  
lave plusieurs fois le catalyseur avec du méthanol absolu  
avant de l'ajouter. On chauffe la bombe jusqu'à ce que la tem-  
pérature de la solution soit de 90°C, et la pression d'hydro-  
15 gène est de 68 atmosphères. On commence à agiter et on arrête  
le chauffage. On effectue la réduction à 68 - 48 atmosphères  
et on continue à agiter pendant que la température descend à  
30°C. La réduction de la pression d'hydrogène est de 120  
atmosphères. On enlève le catalyseur par filtration et on éva-  
20 pore le solvant. On distille l'huile résiduelle et on recueille  
la fraction qui bout entre 82 et 86°C (sous 0,01 mm). Elle  
pèse 24 g.

Le schéma de réaction B suivant illustre la technique uti-  
lisée pour substituer des groupements divers à un atome d'hy-  
25 drogène en position 3 d'une benzazépine.

Schéma de la Réaction B  
OBTENTION DE BENZAZEPINES SUBSTITUEES EN 3



Exemple 27-Hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

## (Déméthylation)

On chauffe à reflux pendant 3 heures de la 7-méthoxy-5 1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (15 g, 0,085 mole) avec une solution aqueuse à 48% d'acide bromhydrique (120 ml). On évapore sous vide l'acide en excès et on lave le solide résiduel à l'acétone et on le filtre pour obtenir le sel (19,5 g) du composé cité en titre. On recrystallise le sel dans l'éthanol absolu. Il a alors un point de fusion de 248 - 249°.

## Analyse élémentaire

Calculée pour  $C_{10}H_{13}NO - HBr$  C = 49,19; H = 5,78;  
Br = 32,73; N = 5,74.

Trouvée : C = 49,15; H = 6,00; Br = 32,44; N = 5,61.

15 On obtient l'amine libre en traitant le sel ci-dessus en solution aqueuse avec une quantité équivalente d'hydroxyde de sodium. On filtre le précipité solide et on le recrystallise dans l'isopropanol. Son point d'ébullition est de 191 - 193°.

## Analyse élémentaire

20 Calculée pour  $C_{10}H_{13}NO$ : C = 73,59; H = 8,03; N = 8,56.  
Trouvée : C = 73,34; H = 8,03; N = 8,71.

Exemple 33-(3,3-Diméthylallyl)-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (Méthode A)

25 On mélange et on agite à la température de la pièce de la 7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (17,7 g, 0,1 mole), de la triéthylamine (10,1 g, 0,1 mole), du benzène (200 ml) et du diméthylformamide (40 ml). On ajoute goutte à goutte du 1-chloro-3-méthyl-2-butène (10,7 g, 0,107 mole) pendant 15 30 minutes. On agite le mélange réactionnel pendant 4 heures, puis on ajoute de l'eau (200 ml). On sépare la couche benzénique et on la lave à l'eau. Après séchage sur du sulfate de magnésium, on évapore le benzène sous vide pour obtenir une huile de poids 1,5 g. On purifie l'huile par chromatographie sur gel 35 de silice et élution avec un mélange benzène:méthanol (9:1). On transforme l'amine pure (15,7 g) en chlorhydrate que l'on recrystallise dans l'isopropanol (point de fusion 204 - 206,5°).

## Analyse élémentaire

Calculée pour  $C_{16}H_{23}NO - HCl$ : C = 68,21; H = 8,58;  
N = 4,97; Cl = 12,58.

Trouvée : C = 68,14; H = 8,69; N = 5,00; Cl = 12,71.

## 5 Exemple 4

3-(3,3-Diméthylallyl)-7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (Méthode C)

On ajoute de la triéthylamine (23,2 g, 0,23 mole) à une solution de bromhydrate de 7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (28 g, 0,115 mole) dans du diméthylformamide (120 ml) que l'on agite à la température de la pièce. Après 5 minutes, on ajoute goutte à goutte pendant 15 minutes du 1-chloro-3-méthyl-2-butène (13,2 g, 0,127 mole). On chauffe le mélange réactionnel à 50°C pendant 2 heures. On ajoute de l'eau (200 ml) et on isole le produit par extraction à l'éther éthylique.

On sèche l'extrait étheré sur du sulfate de magnésium, puis on évapore l'éther pour obtenir un solide. On triture le solide avec du cyclohexane et on filtre pour obtenir 20 g du composé cité en titre. On transforme l'amine en chlorhydrate que l'on recristallise dans le méthanol absolu (point de fusion 254,5 - 256°C).

## Analyse élémentaire :

Calculée pour  $C_{15}H_{21}NO - HCl$ : C = 67,30; H = 8,28;  
N = 5,23; Cl = 13,24.

25 Trouvée : C = 67,48; H = 8,34; N = 5,32; Cl = 13,39.



Exemple 53-Cyclopropylméthyl-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine  
(Méthode B)

On ajoute goutte à goutte une solution du chlorure de cyclo-  
5 propanecarboxylique (10 g, 0,0955 mole) dans du tétrahydrofuranne  
(50 ml) à une solution de 7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-  
benzazépine (13 g, 0,0735 mole) et de pyridine (6,9 g, 0,087 mole)  
dans du tétrahydrofuranne (100 ml) à 0°C pendant 30 minutes.  
On agite le mélange réactionnel à la température de la pièce  
10 pendant encore 2 heures. On ajoute 200 ml d'eau et on évapore  
sous vide le tétrahydrofuranne. On extrait l'amide par l'éther  
diéthylique et on lave la couche éthérée avec une solution à  
5% d'hydroxyde de sodium et de l'acide chlorhydrique (3N).  
Après avoir séché l'extrait éthéré sur du sulfate de magnésium,  
15 on évapore sous vide le solvant pour obtenir l'amide.

On peut recristalliser l'amide dans le cyclohexane pour  
obtenir la 3-cyclopropylcarbonyl-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-  
3H,3-benzazépine pure (p.f. 58-60°C).

## Analyse élémentaire

20 Calculée pour  $C_{15}H_{19}NO_2$  : C = 73,44; H = 7,81; N = 5,71.  
Trouvée : C = 73,69; H = 7,79; N = 5,99.

On dissout l'amine brute dans du tétrahydrofuranne (100 ml)  
et on ajoute la solution goutte à goutte à une suspension d'hydrure  
double de lithium et d'aluminium (2,5 g, 0,066 mole) en chauffant  
25 à reflux le tétrahydrofuranne (250 ml) pendant 30 minutes. On  
chauffe à reflux le mélange réactionnel pendant encore 2 heures.  
On décompose le produit de réaction refroidi en ajoutant succes-  
sivement de l'eau (2,5 ml), une solution à 15% d'hydroxyde de  
sodium (2,5 ml) et de l'eau (7,5 ml). On filtre la solution  
30 tétrahydrofurannique et on la sèche sur du sulfate de magnésium.  
L'évaporation du solvant sous vide fournit l'amine sous forme  
d'une huile pesant 13 g. On transforme l'amine en chlorhydrate  
que l'on cristallise dans l'isopropanol (p.f. 222-223°C).

## Analyse élémentaire

35 Calculée pour  $C_{15}H_{21}NO.HCl$  : C = 67,28; H = 8,28;  
N = 5,23; Cl = 13,24.  
Trouvée : C = 66,98; H = 8,16;  
N = 5,08; Cl = 13,00.

Exemple 63-Cyclopropylméthyl-7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine(Méthode D)

On ajoute de la triéthylamine (17,7 g, 0,175 mole) à une solution de bromhydrate de 7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (13 g, 0,053 mole) dans du diméthylformamide (50 ml) que l'on agite à la température de la pièce. Après 5 minutes, on refroidit le mélange réactionnel à 0°C et on ajoute goutte à goutte pendant 10 minutes du chlorure de l'acide cyclopropane-carboxylique (13 g, 0,124 mole). On agite le mélange réactionnel à la température de la pièce pendant une heure. On ajoute 100 ml d'eau au mélange réactionnel et on extrait le précipité par l'acétate d'éthyle (300 ml). On lave l'extrait d'acétate d'éthyle avec une solution à 10% d'hydroxyde de sodium et de l'acide chlorhydrique (3N). On sèche la couche d'acétate d'éthyle sur du sulfate de magnésium et on l'évapore sous vide pour obtenir l'amide brut (14 g). On recristallise l'amide dans l'éther diisopropylique (p.f. 87-89°).

## Analyse élémentaire

20 Calculée pour  $C_{18}H_{21}NO_3$  : C = 72,21; H = 7,07; N = 4,68.  
Trouvée : C = 72,48; H = 6,99; N = 4,62.

On ajoute goutte à goutte une solution de 3-cyclopropyl-carbonyl-7-cyclopropylcarbonyloxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (18 g, 0,06 mole) dans du tétrahydrofuranne (200 ml) à une suspension d'hydrure <sup>double</sup> de lithium et d'aluminium (5 g, 0,132 mole) dans du tétrahydrofuranne (500 ml), à la température de la pièce pendant 30 minutes. On agite le mélange réactionnel à la température de la pièce pendant 18 heures. On ajoute avec précaution de l'acétate d'éthyle (50 ml), puis une solution aqueuse saturée (750 ml) de tartrate d'ammonium. On agite le mélange réactionnel pendant encore 1 heure. Il se forme deux couches et on sépare la couche tétrahydrofurannique. On évapore sous vide le solvant et on dissout le résidu dans du chloroforme. On lave la solution chloroformique à l'eau et on la sèche sur du sulfate de magnésium.

35 L'évaporation sous vide du chloroforme fournit le composé cité en titre sous forme d'un solide (12 g). On transforme l'amide en chlorhydrate que l'on recristallise dans l'isopropanol (p.f. 220-222°).

## Analyse élémentaire

Calculée pour  $C_{14}H_{19}NO.HCl$  : C = 66,24; H = 7,94;  
N = 5,52; Cl = 13,97.

Trouvée : C = 66,13; H = 7,74;  
N = 5,30; Cl = 13,89.

5

Exemple 73-Cyclobutylméthyl-7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine  
(Méthode D)

On ajoute de la triéthylamine (27,8 g, 0,275 mole) à une  
10 solution de bromhydrate de 7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (19,5 g, 0,08 mole) dans du diméthylformamide (90 ml), que l'on agite à la température de la pièce. Après 5 minutes, on refroidit le mélange réactionnel à 0°C et on ajoute goutte à goutte pendant 15 minutes le chlorure de l'acide  
15 cyclobutanecarboxylique (22 g, 0,186 mole). On agite le mélange réactionnel à la température de la pièce pendant 3 heures. On ajoute de l'eau (200 ml) au mélange réactionnel et on extrait le précipité à l'acétate d'éthyle (400 ml). On lave l'extrait d'acétate d'éthyle avec de l'acide chlorhydrique (3N) et une  
20 solution de bicarbonate de sodium. On sèche la couche d'acétate d'éthyle sur du sulfate de magnésium et on l'évapore sous vide pour obtenir l'amide brut (26 g). On recristallise l'amide dans l'éther diisopropylique (p.f. 96-98°).

## Analyse élémentaire

25 Calculée pour  $C_{25}H_{25}NO_3$  : C=73,36; H = 7,70; N = 4,28.  
Trouvée : C=73,60; H = 7,64; N = 4,50.

On ajoute goutte à goutte une solution de 3-cyclobutylcarbonyl-7-cyclobutylcarbonyloxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (18 g, 0,055 mole) dans du tétrahydrofuranne (200 ml), à une  
30 suspension d'hydruure double de lithium et d'aluminium (5g, 0,132 mole) dans du tétrahydrofuranne (500 ml), à la température de la pièce pendant 30 minutes. On agite le mélange réactionnel à la température de la pièce pendant 20 heures. On ajoute avec précaution de l'acétate d'éthyle (50 ml), puis une solution  
35 aqueuse saturée (500 ml) de tartrate d'ammonium. On agite le mélange réactionnel pendant encore 1 heure. Il se forme deux couches et on sépare la couche tétrahydrofurannique. On évapore sous vide le solvant et on dissout le résidu dans du chloroforme. On lave la solution chloroformique avec de l'eau et on la sèche  
40 sur du sulfate de magnésium. L'évaporation sous vide du chloroforme

fournit un semi-solide que l'on triture avec de l'éther diéthylique et que l'on filtre pour obtenir le composé cité en titre (9,3 g).

On transforme l'amine en chlorhydrate que l'on recristallise 5 dans un mélange méthanol:éther diéthylique (p.f. 252-254°C).

Analyse élémentaire

Calculée pour $C_{15}H_{21}NO.HCl$	C = 67,30; H = 8,28;
	N = 5,23; Cl = 13,24.
Trouvée	C = 67,03; H = 8,06;
	N = 5,49; Cl = 13,00.

10

### Exemple 8

#### 3-Cyclopentylméthyl-7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (Méthode D)

On ajoute de la triéthylamine (19,4 g, 0,191 mole) à une 15 solution de bromhydrate de 7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (12 g, 0,049 mole) dans du diméthylformamide (60 ml), que l'on agite à la température de la pièce. Après 5 minutes, on refroidit le mélange réactionnel à 0°C et on ajoute goutte à goutte pendant 5 minutes le chlorure de l'acide cyclopentane-20 carboxylique (15,6 g, 0,117 mole). On agite le mélange réactionnel à la température de la pièce pendant 3 heures. On ajoute 200 ml d'eau et on extrait le précipité par l'acétate d'éthyle (300 ml). On lave l'extrait d'acétate d'éthyle avec de l'acide chlorhydrique (3N) et une solution de carbonate de sodium. On sèche la 25 couche d'acétate d'éthyle sur du sulfate de magnésium et on l'évapore sous vide pour obtenir l'amide-ester brut sous forme d'huile (17,5 g).

On dissout l'huile ci-dessus (17,5 g, 0,049 mole) dans du tétrahydrofuranne (150 ml), et on ajoute goutte à goutte la 30 solution à une suspension d'hydrure double de lithium et d'aluminium (3 g, 0,079 mole) dans du tétrahydrofuranne (400 ml) à la température de la pièce pendant 30 minutes. On agite le mélange réactionnel à la température de la pièce pendant 17 heures. On décompose le complexe par addition successive d'eau (3 ml), 35 d'une solution à 15% d'hydroxyde de sodium (3 ml) et d'eau (9 ml). On traite l'émulsion résultante avec du gaz carbonique jusqu'à ce que le pH atteigne 8,5. On filtre la solution tétrahydrofurannique pour séparer les sels, on la sèche sur du sulfate de magnésium et on l'évapore sous vide. On dissout l'huile résultante 40 en la chauffant à reflux avec de l'éther diisopropylique (100 ml),

et au cours du refroidissement le composé cité en titre précipite sous forme d'un solide cristallin (8 g). On transforme l'amine en chlorhydrate que l'on recristallise dans l'éthanol absolu (p.f. 263-265°C).

#### 5 Analyse élémentaire

Calculée pour $C_{16}H_{23}NO.HCl$ :	C = 68,21; H = 8,58;
	N = 4,97; Cl = 12,58.
Trouvée	: C = 68,02; H = 8,49;
	N = 4,92; Cl = 12,58.

#### 10 Exemple 9

##### 3-Allyl-7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

##### (Méthode C)

On ajoute la triéthylamine (8,25 g, 0,082 mole) à une solution de bromhydrate de 7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-15 benzazépine (10 g, 0,041 mole) dans du diméthylformamide (35 ml), que l'on agite à la température de la pièce. Après 5 minutes, on ajoute goutte à goutte pendant 15 minutes du bromure d'allyle (4,96 g, 0,041 mole). On agite le mélange réactionnel à la température de la pièce pendant 3 heures. On ajoute 100 ml 20 d'eau et on isole le produit par extraction par l'acétate d'éthyle. On sèche la couche d'acétate d'éthyle sur du sulfate de magnésium et on l'évapore sous vide pour obtenir le composé cité en titre sous forme d'un solide (6,4 g). On transforme l'amine en chlorhydrate que l'on recristallise dans l'isopropanol 25 (p.f. 176-178°C).

#### Analyse élémentaire

Calculée pour $C_{13}H_{17}NO.HCl$ :	C = 65,13; H = 7,57;
	N = 5,84; Cl = 14,79.
Trouvée	: C = 64,82; H = 7,37;
	N = 5,59; Cl = 14,71.

30

#### Exemple 10

##### 3-Cyclopentylméthyl-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

##### (Méthode B)

On ajoute goutte à goutte une solution du chlorure de 35 l'acide cyclopentanecarboxylique (9 g, 0,068 mole) dans du benzène (20 ml), à une solution de 7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (10 g, 0,056 mole) et de triéthylamine (5,65 g, 0,056 mole) dans du benzène (100 ml), à 0° pendant 10 minutes. On agite le mélange réactionnel à la température de la pièce 40 pendant 2 heures. On ajoute de l'eau (50 ml) et on sépare l'extrait

benzénique. On lave l'extrait benzénique avec de l'acide chlorhydrique (3N) et une solution de carbonate de sodium, puis on le sèche sur du sulfate de magnésium. L'évaporation sous vide du benzène fournit l'amide sous forme d'huile (15 g).

- 5 On dissout l'amide brut dans du tétrahydrofuranne (60 ml) et on ajoute cette solution goutte à goutte à une suspension d'hydrure double de lithium et d'aluminium (2,12 g, 0,056 mole) dans du tétrahydrofuranne (90 ml), pendant 30 minutes à la température de la pièce. On agite le mélange réactionnel à la  
10 température de la pièce pendant 2,5 heures. On décompose le complexe en ajoutant successivement de l'eau (2,1 ml), une solution à 15% d'hydroxyde de sodium (2,1 ml) et de l'eau (6,3 ml). On filtre la solution tétrahydrofurannique et on la sèche sur du sulfate de magnésium. L'évaporation sous vide du  
15 solvant fournit l'amine sous forme d'une huile que l'on transforme en chlorhydrate (14,4 g). On recristallise le sel dans l'isopropanol (p.f. 250 - 252°C).  
Analyse élémentaire

Calculée pour  $C_{17}H_{25}NO \cdot HCl$  : C = 69,03; H = 8,86;

20 N = 4,74; Cl = 11,99.

Trouvée : C = 68,87; H = 8,71;  
N = 4,98; Cl = 11,90.

#### Exemple 11

#### 3-Cyclobutylméthyl-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

##### 25 (Méthode B)

- On ajoute goutte à goutte une solution du chlorure de l'acide cyclobutanecarboxylique (8,05 g, 0,068 mole) dans du benzène (20 ml), à une solution de 7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (10 g, 0,056 mole) et de triéthylamine (5,65 g,  
30 0,056 mole) dans du benzène (100 ml), à 0° pendant 10 minutes. On agite le mélange réactionnel à la température de la pièce pendant 2 heures. On ajoute de l'eau (50 ml) et on sépare l'extrait benzénique. On lave l'extrait benzénique avec de l'acide chlorhydrique (3N) et une solution de carbonate de  
35 sodium, puis on le sèche sur du sulfate de magnésium. L'évaporation sous vide du benzène fournit l'amide sous forme d'huile.

- On dissout l'amide brut dans du tétrahydrofuranne (60 ml) et on ajoute cette solution goutte à goutte à une suspension d'hydrure double de lithium et d'aluminium (2,12 g, 0,056 mole)  
40 dans du tétrahydrofuranne (90 ml) pendant 30 minutes à la

température de la pièce. On agite le mélange réactionnel à la température de la pièce pendant 2,5 heures. On décompose le complexe par addition successive d'eau (2,1 ml), d'une solution à 15% d'hydroxyde de sodium (2,1 ml) et d'eau (6,3 ml). On 5 filtre la solution tétrahydrofurannique et on la sèche sur du sulfate de magnésium. L'évaporation sous vide du solvant fournit l'amine sous forme d'huile que l'on transforme en chlorhydrate (14,2 g). On recristallise le sel dans un mélange isopropanol: méthanol (10:1). Son point de fusion est de 10 235-236°C.

## Analyse élémentaire

Calculée pour  $C_{16}H_{23}NO.HCl$  : C=68,21; H = 8,58;

N = 4,97; Cl = 12,58.

Trouvée

: C = 67,95; H = 8,64;

N = 5,09; Cl = 12,64.

15

Exemple 123-Allyl-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine(Méthode A)

On mélange et on agite à la température de la pièce de 20 la 7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (5 g, 0,0282 mole), de la triéthylamine (2,85 g, 0,0282 mole), du benzène (30 ml) et du diméthylformamide. On ajoute goutte à goutte pendant 10 minutes une solution de 3-bromopropène (3,42 g, 0,0282 mole) dans du benzène (20 ml). On agite le mélange réactionnel à la température 25 de la pièce pendant 3 heures, puis on ajoute de l'eau (60 ml). On sépare la couche benzénique et on la lave à l'eau. Après séchage sur du sulfate de magnésium, on évapore sous vide le benzène pour obtenir le composé cité en titre sous forme d'huile. On transforme l'amine en chlorhydrate (6,2 g). On recristallise 30 le sel dans le mélange méthyléthylcétone:méthanol (10:1). Son point de fusion est de 196-199°C.

## Analyse élémentaire

Calculée pour  $C_{14}H_{19}NO.HCl$  : C = 66,24; H = 7,94;

N = 5,52; Cl = 13,97.

Trouvée

: C = 66,49; H = 8,11;

N = 5,67; Cl = 14,15.

35

Exemple 137-Hydroxy-3-(2-méthylallyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine(Méthode C)

On ajoute de la triéthylamine (8,25 g, 0,082 mole) à une solution de bromhydrate de 7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (10 g, 0,041 mole) dans du diméthylformamide (50 ml), que l'on agite à la température de la pièce. Après 5 minutes, on ajoute goutte à goutte pendant 15 minutes du chlorure de méthallyle (3,72 g, 0,041 mole). On chauffe le mélange réactionnel à 50° et on l'agite pendant 3 heures. On ajoute de l'eau (100 ml) et on isole le produit par extraction par l'acétate d'éthyle. On sèche la couche d'acétate d'éthyle sur du sulfate de magnésium et on l'évapore sous vide pour obtenir le composé cité en titre sous forme d'un solide que l'on transforme en chlorhydrate (8,5 g). On recristallise le sel dans un mélange isopropanol:méthanol (4:1). Son point de fusion est de 219-221°.

## Analyse élémentaire

Calculée pour  $C_{14}H_{19}NO.HCl$  : C = 66,24; H = 7,94;  
 20 N = 5,52; Cl = 13,97;  
 Trouvée : C = 66,01; H = 7,72;  
 N = 5,49; Cl = 13,82.

Exemple 147-Méthoxy-3-propargyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine(Méthode A)

On mélange et on agite à la température de la pièce de la 7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (5g, 0,0282 mole), de la triéthylamine (2,85 g, 0,0282 mole), du diméthylformamide (10 ml) et du benzène (40 ml). On ajoute goutte à goutte pendant 30 5 minutes une solution de 3-bromopropyne (3,45 g, 0,029 mole) dans du benzène (20 ml). On agite le mélange réactionnel à la température de la pièce pendant 3 heures, puis on ajoute de l'eau (60 ml). On sépare la couche benzénique et on la lave avec de l'eau. Après séchage sur du sulfate de magnésium, on évapore 35 le benzène sous vide pour obtenir le composé cité en titre sous forme d'huile. On transforme l'amine en chlorhydrate (6,3 g). On recristallise le sel dans le mélange méthyléthylcétone:méthanol (10:1). Son point de fusion est de 194-195°.



## Analyse élémentaire

Calculée pour  $C_{14}H_{17}NO.HCl$  : C = 66,77; H = 7,20;  
N = 5,56; Cl = 14,08.

Trouvée : C = 66,68; H = 7,29;  
N = 5,43; Cl = 14,09.

5

Exemple 157-Hydroxy-3-propargyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine(Méthode C)

- On ajoute de la triéthylamine (8,7 g, 0,0864 mole) à une  
10 solution de bromhydrate de 7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (10,54 g, 0,0432 mole) dans du diméthylformamide (50 ml), que l'on agite à la température de la pièce.  
Après 5 minutes, on ajoute goutte à goutte pendant 5 minutes  
du 3-bromopropyne (5,16 g, 0,0432 mole). On agite le mélange  
15 réactionnel à la température de la pièce pendant 4 heures. On  
ajoute de l'eau (100 ml), et on isole le produit par extraction  
par l'acétate d'éthyle. On sèche la couche d'acétate d'éthyle  
sur du sulfate de magnésium et on l'évapore sous vide pour  
obtenir le composé cité en titre sous forme d'un solide que  
20 l'on transforme en chlorhydrate (11,3 g). On recristallise  
le sel dans le mélange isopropanol:méthanol (1:1). Son point  
de fusion est de 201-202°.

## Analyse élémentaire

Calculée pour  $C_{13}H_{15}NO.HCl$  : C = 65,69; H = 6,79;  
N = 5,89; Cl = 14,92.

25

Trouvée : C = 65,89; H = 6,98;  
N = 6,01; Cl = 15,16.

Exemple 167-Méthoxy-3-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

- On dissout de la 7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine  
30 (10 g, 0,0565 mole) dans une solution de formaline (24 ml) et  
d'acide formique (28 ml) et on chauffe à reflux pendant 6 heures.  
Après un repos à la température de la pièce pendant 16 heures,  
on évapore les solvants sous vide et on agite le résidu avec  
35 une solution à 10% d'hydroxyde de sodium et de l'éther diéthylique.  
On lave l'extraît éthéré avec de l'eau et on le sèche sur du sulfate  
de magnésium. L'évaporation sous vide de l'éther fournit le  
composé cité en titre sous forme d'huile que l'on transforme  
en chlorhydrate (10,0 g). On recristallise le sel dans le mélange  
40 méthyléthylcétone:méthanol (p.f. 188-190°).

72 04829

25

2171879

Analyse élémentaire

Calculée pour  $C_{12}H_{17}NO.HCl$  : C = 63,29; H = 7,97;  
N = 6,15; Cl = 15,57.

Trouvée : C = 63,16; H = 7,74;  
N = 6,08; Cl = 15,80.

5

Exemple 177-Hydroxy-3-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

- On dissout du méthoxy-3-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (16 g, 0,0837 mole) dans une solution aqueuse à 48 % d'acide bromhydrique (120 ml) et on chauffe à reflux pendant 3 heures. On évapore sous vide l'excès d'acide et d'eau. On dissout le résidu solide dans l'eau et on l'alcalinise avec une solution saturée de carbonate de sodium. On extrait le produit précipité par l'acétate d'éthyle. On sèche la couche d'acétate d'éthyle sur du sulfate de magnésium et on l'évapore sous vide pour obtenir le composé cité en titre sous forme d'un solide que l'on recristallise dans le mélange éther diisopropylique : méthanol (p.f. 142-146°). On recueille 11 g de produit. On transforme l'amine en chlorhydrate (10,8 g). On recristallise le sel dans le méthanol (p.f. 244 - 248°).

## Analyse élémentaire

Calculée pour  $C_{11}H_{15}NO - HCl$  : C = 61,81 ; H = 7,55 ;

N = 6,56 ; Cl = 16,59.

Trouvée

: C = 61,81 ; H = 7,62 ;

20

N = 6,47 ; Cl = 16,72.

Exemple 183-Ethyl-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (Méthode B)

- On ajoute goutte à goutte une solution de chlorure d'acétyle (13,4 g, 0,170 mole) dans le benzène (50 ml), à une solution de 7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (23,8 g, 0,134 mole) et de pyridine (13,7 g, 0,174 mole) dans du benzène (200 ml), à la température de la pièce pendant 15 minutes. On agite le mélange réactionnel à la température de la pièce pendant 2 heures. On ajoute de l'eau (100 ml) et on sépare l'extrait benzénique et on le sèche sur du sulfate de magnésium. L'évaporation sous vide du benzène fournit un solide qui cristallise dans l'éther diisopropylique (150 ml). Les cristaux ont un point de fusion de 90 - 91°, et pèsent 26 g.

## Analyse élémentaire

- 35 Calculée pour
- $C_{13}H_{17}NO_2$
- : C = 71,20 ; H = 7,82 ; N = 6,39.

Trouvée

: C = 71,25 ; H = 7,87 ; N = 6,26.

- On ajoute goutte à goutte une solution de 3-acétyl-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (16,0 g, 0,073 mole) dans du tétrahydrofuranne (50 ml), à une suspension d'hydrure double de lithium et d'aluminium (3,0 g, 0,079 mole) dans du

tétrahydrofuranne (200 ml), pendant 30 minutes à la température de la pièce. On chauffe ensuite à reflux le mélange réactionnel pendant 2 heures. On décompose le complexe en ajoutant successivement de l'eau (3 ml), une solution à 15 % d'hydroxyde de sodium (3 ml) et de l'eau (9 ml). On filtre la solution tétrahydrofurannique et on la sèche sur du sulfate de magnésium. L'évaporation sous vide du solvant fournit l'amine sous forme d'huile que l'on transforme en chlorhydrate que l'on recristallise dans le mélange méthanol : éther diéthylique (1:1). On obtient 12,5 g de cristaux qui fondent à 219 - 221°.

## Analyse élémentaire

Calculée pour  $C_{13}H_{19}NO \cdot HCl$  : C = 64,58 ; H = 8,34 ; N = 5,79 ; Cl = 14,66.

Trouvée : C = 64,55 ; H = 8,52 ; N = 5,91 ; Cl = 14,63.

15

Exemple 193-Éthyl-7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (Méthode B)

On dissout de la 3-éthyl-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (15 g, 0,073 mole) dans une solution aqueuse à 48 % d'acide bromhydrique (250 ml) et on chauffe à reflux pendant 3 heures. On évapore sous vide l'excès d'acide et d'eau. On dissout le résidu solide dans l'eau et on l'alcalinise avec une solution saturée de carbonate de sodium. On extrait le produit précipité par le chloroforme. On sèche la couche chloroformique sur du sulfate de magnésium et on l'évapore sous vide pour obtenir le composé cité en titre sous forme d'un solide que l'on recristallise dans l'éthanol à 50 % d'eau. On obtient 11,3 g de cristaux qui fondent à 168 - 171°. On transforme l'amine en chlorhydrate que l'on recristallise dans le mélange méthanol : éther diéthylique (1:1). On obtient 11,2 g de cristaux qui fondent à 247 - 250°.

25

30

## Analyse élémentaire

Calculée pour  $C_{12}H_{17}NO \cdot HCl$  : C = 63,29 ; H = 7,97 ; N = 6,15 ; Cl = 15,57.

35

Trouvée

: C = 63,51 ; H = 7,87 ; N = 6,01 ; Cl = 15,80.

Exemple 207-Méthoxy-3n-propyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (Méthode B)

On ajoute goutte à goutte une solution de chlorure de propionyle (6,5 g, 0,07 mole) dans du tétrahydrofuranne (20 ml) à une

40

- solution de 7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (12 g, 0,0676 mole) et de triéthylamine (7,04 g, 0,07 mole) dans du tétrahydrofuranne (100 ml), à 0° pendant 15 minutes. On agite le mélange réactionnel à la température de la pièce pendant 4 heures.
- 5 On ajoute de l'eau (100 ml) et on évapore le tétrahydrofuranne sous vide. On extrait le résidu aqueux avec de l'acétate d'éthyle. On lave l'extrait d'acétate d'éthyle avec de l'acide chlorhydrique (3N) et une solution à 10 % d'hydroxyde de sodium. Après séchage de la couche d'acétate d'éthyle sur du sulfate de magnésium,
- 10 on évapore le solvant sous vide pour obtenir l'amide sous forme d'huile.

- On dissout l'amide brut dans du tétrahydrofuranne (50 ml) et on ajoute cette solution goutte à goutte à une suspension d'hydruure double de lithium et d'aluminium (2,56 g, 0,0676 mole)
- 15 dans du tétrahydrofuranne, à la température de la pièce pendant 30 minutes. On agite le mélange réactionnel à la température de la pièce pendant 3 heures. On décompose le complexe en ajoutant successivement de l'eau (2,56 ml), une solution à 15 % d'hydroxyde de sodium (2,56 ml) et de l'eau (7,68 ml). On filtre la solution
- 20 tétrahydrofurannique et on la sèche sur du sulfate de magnésium. L'évaporation sous vide du solvant fournit le composé cité en titre sous forme d'huile (14 g). On transforme l'amine en chlorhydrate que l'on recristallise dans la méthyléthylcétone (point de fusion 208 - 210°).

25 Analyse élémentaire

Calculée pour  $C_{14}H_{21}NO - HCl$  : C = 65,73 ; H = 8,67 ; N = 5,48 ;  
Cl = 13,86.

Trouvée : C = 65,69 ; H = 8,67 ; N = 5,54 ;  
Cl = 13,92.

30 Exemple 21

7-Hydroxy-3-n-propyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (Méthode B)

- On dissout de la 7-méthoxy-3-n-propyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (13 g, 0,059 mole) dans une solution aqueuse à 48 % d'acide bromhydrique (100 ml) et on chauffe à reflux pendant
- 35 3 heures. On évapore sous vide l'excès d'acide et d'eau. On dissout le résidu solide dans de l'eau et on l'alcalinise avec une solution saturée de carbonate de sodium. On extrait le produit précipité par l'acétate d'éthyle. On sèche l'extrait d'acétate d'éthyle sur du sulfate de magnésium et on l'évapore
- 40 sous vide pour obtenir un solide que l'on triture avec de



## Analyse élémentaire

Calculée pour  $C_{19}H_{23}NO - HCl$  : C = 71,76 ; H = 7,92 ; N = 4,59 ;  
Cl = 11,18.

Trouvée C = 71,80 ; H = 7,61 ; N = 4,41 ;  
Cl = 11,15.

## Exemple 23

7-Hydroxy-3-phénéthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (Méthode B)

On dissout de la 7-méthoxy-3-phénéthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (9,8 g, 0,034 mole) dans une solution aqueuse  
10 à 48 % d'acide bromhydrique (100 ml) et on chauffe à reflux pendant 2 heures. On évapore sous vide l'excès d'acide et d'eau. On dissout le résidu solide dans l'eau et on l'alcalinise avec une solution saturée de carbonate de sodium. On filtre le solide précipité et on le sèche (9 g). On transforme l'amine en  
15 chlorhydrate que l'on recristallise dans l'eau. Le produit pèse 7 g et a un point de fusion de 100-102°.

## Analyse élémentaire

Calculée pour  $C_{18}H_{21}NO - HCl$  : C = 71,15 ; H = 7,30 ;  
N = 4,61 ; Cl = 11,67.

20 Trouvée C = 71,10 ; H = 7,23 ;  
N = 4,90 ; Cl = 11,58.

## Exemple 24

7-Méthoxy-3-(1-méthyl-2-phényléthyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

25 (Méthode F)

On dissout dans du toluène (100 ml) de la 7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (13 g, 0,0735 mole), de la 1-phényl-2-propanone (11 g, 0,082 mole) et de l'acide p-toluènesulfonique (0,3 g) et on les chauffe à reflux pendant 64 heures. On condense  
30 le toluène au-dessus d'un extracteur Soxhlet, contenant des tamis moléculaires (type 4A) qui est relié à un appareil Dean-Stark. On dilue la solution toluénique avec du méthanol absolu (200 ml) et on refroidit à 10°C. On ajoute par portions du borohydrure de sodium (10 g, 0,26 mole) au mélange réactionnel agité, pendant  
35 15 minutes. On agite le mélange réactionnel à la température de la pièce pendant 4 heures. On ajoute avec précaution de l'eau (500 ml). On sépare la couche toluénique et on extrait ensuite la solution aqueuse avec de l'éther diéthylique (300 ml). On lave les extraits étheré et toluénique combinés avec de l'eau, puis  
40 on les sèche sur du sulfate de magnésium. L'évaporation sous vide

des solvants fournit une huile (22 g). On purifie l'huile par chromatographie sur gel de silice. L'élution de la colonne avec un mélange méthanol : benzène (1:9) fournit le composé cité en titre sous forme d'huile, que l'on transforme en chlorhydrate 5 et que l'on cristallise dans le mélange acétone : éther diéthylique (1:1). Les cristaux pèsent 12,5 g et ont un point de fusion de 172 - 182°. On recristallise le sel dans l'acétone. On obtient 7 g de produit fondant à 179 - 182°.

#### Analyse élémentaire

- 10 Calculée pour  $C_{20}H_{25}NO - HCl$  : C = 72,38 ; H = 7,90 ;  
N = 4,22 ; Cl = 10,68.  
Trouvée : C = 72,61 ; H = 7,86 ;  
N = 4,30 ; Cl = 10,61.

#### Exemple 25

#### 15 7-Hydroxy-3-(1-méthyl-2-phényléthyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

- On met en suspension du chlorhydrate de 7-méthoxy-3-(1-méthyl-2-phényléthyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (13,0 g, 0,039 mole) dans une solution aqueuse à 48 % d'acide bromhydrique 20 (180 ml) et on chauffe à reflux en agitant vigoureusement pendant 7 heures. On filtre le mélange réactionnel refroidi et on lave le précipité à l'eau et à l'acétone. On obtient 13,5 g de produit fondant à 240 - 250°. On dissout le solide dans le mélange diméthylformamide : eau (50 ml : 1 l) et on ajoute une solution 25 d'hydroxyde de sodium (50 %, 3,12 g). On extrait la gomme précipitée par le chloroforme et on sèche la solution chloroformique sur du sulfate de magnésium. L'évaporation sous vide du chloroforme fournit le composé cité en titre sous forme d'huile. On transforme l'amine en chlorhydrate que l'on recristallise dans le méthanol 30 (p.f. 273 - 283° avec décomposition). On en recueille 8 g.

#### Analyse élémentaire

- Calculée pour  $C_{19}H_{23}NO - HCl$  : C = 71,80 ; H = 7,61 ;  
N = 4,41 ; Cl = 11,16.  
Trouvée : C = 72,09 ; H = 7,78 ;  
N = 4,71 ; Cl = 11,17.

#### Exemple 26

#### 3-(p-Aminophénéthyl)-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (Méthode E)

- On ajoute une solution d'acide p-nitrophénylacétique (11,7 g, 40 0,064 mole) dans du tétrahydrofurane (50 ml) à une solution



de 7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (10,3 g, 0,058 mole) dans du tétrahydrofuranne (50 ml), à la température de la pièce. On ajoute immédiatement au mélange réactionnel une solution de dicyclohexylcarbodiimide (14,5 g, 0,0705 mole) dans 5 du tétrahydrofuranne (50 ml), et on continue à agiter pendant 4 heures. On ajoute de l'acide acétique (10 ml) au mélange réactionnel, puis on enlève les solides par filtration. On évapore sous vide le solvant et on traite le résidu avec de l'éther diéthylique (150 ml) et du benzène (150 ml). On enlève par 10 filtration les solides insolubles et on les lave avec du benzène (200 ml). On dissout les solides dans du tétrahydrofuranne (250 ml) et on filtre pour enlever une petite quantité de dicyclohexylurée. On lave l'extrait benzène : éther avec une solution de carbonate de potassium, et de l'acide chlorhydrique (3N). On lave l'extrait 15 tétrahydrofurannique avec une solution de carbonate de potassium. On combine les extraits et on évapore sous vide pour obtenir l'amide brut (25 g). On dissout l'amide brut dans du méthanol (200 ml) et on l'hydrogène sous 4 atmosphères sur de l'oxyde de platine (1 g). L'absorption d'hydrogène cesse au bout de 20 minutes 20 après une chute de pression de 1,2 atmosphère. On enlève le catalyseur par filtration et on évapore le solvant sous vide. On dissout le résidu dans de l'acide chlorhydrique (0,3 N, 1500 ml) et on filtre pour enlever quelques matières insolubles. On lave la solution acide avec de l'éther, puis on l'alcalinise avec une 25 solution d'hydroxyde de sodium. On extrait par le chloroforme le produit précipité. On sèche l'extrait chloroformique sur du sulfate de magnésium et on l'évapore sous vide pour obtenir de l'aminoamide brut (22,5 g). On dissout l'aminoamide dans du tétrahydrofuranne (150 ml) et on ajoute cette solution goutte à 30 goutte à une suspension d'hydrure double de lithium et d'aluminium (5 g, 0,0132 mole) dans de l'éther diéthylique (175 ml) à une vitesse telle que l'on maintienne une légère ébullition sous reflux. On chauffe à reflux le mélange réactionnel pendant 21 heures. On décompose le complexe en ajoutant successivement de l'eau 35 (5 ml), une solution à 15 % d'hydroxyde de sodium (5 ml) et de l'eau (15 ml). On filtre les solvants et on les sèche sur du sulfate de magnésium. L'évaporation sous vide des solvants fournit une huile que l'on transforme en dichlorhydrate que l'on recristallise dans le méthanol pour obtenir le dichlorhydrate 40 du composé cité en titre. On obtient 11,1 g d'un composé

fondant à 264,5 - 265,5°C.

Analyse élémentaire

Calculée pour  $C_{19}H_{24}N_2O - 2HCl$  : C = 61,79 ; H = 7,10 ;  
N = 7,59 ; Cl = 19,20.

5 Trouvée

: C = 61,63 ; H = 6,86 ;  
N = 7,61 ; Cl = 19,45.

Exemple 273-(p-Aminophénéthyl)-7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (Méthode E)

On met en suspension du dichlorhydrate de 3-(p-aminophénéthyl)-  
5 7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (11,3 g, 0,0306 mole)  
dans une suspension aqueuse à 48 % d'acide bromhydrique (175 ml)  
et on chauffe à reflux pendant 2 heures. On enlève sous vide  
l'excès d'acide et d'eau. On dissout le solide résiduel dans de  
l'eau (250 ml) et on l'alcalinise avec une solution de carbonate  
10 de potassium. On filtre le solide précipité et on le sèche.  
On transforme le solide en chlorhydrate que l'on recristallise  
dans le mélange méthanol : éther diéthylique (1:2). On obtient  
8,7 g d'un produit fondant à 309,5 - 311,5° C.

## Analyse élémentaire

15 Calculée pour  $C_{18}H_{22}N_2O - 2HCl$  : C = 60,84; H 6,81;  
N = 7,89; Cl = 19,95.

Trouvée : C = 60,62; H = 7,03; N = 8,06; Cl = 19,85.

Exemple 287-Méthoxy-3-(3-phénylallyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine20 (Méthode A)

On mélange et on agite à la température de la pièce de  
la 7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (10 g, 0,0564 mole),  
de la triéthylamine (5,65 g, 0,0564 mole), du diméthylformamide  
(20 ml) et du benzène (80 ml). On ajoute goutte à goutte pendant  
25 5 minutes une solution de 3-chloro-propénylbenzène (8,6 g,  
0,0564 mole) dans du benzène (30 ml). On agite le milieu réaction-  
nel pendant 4 heures, puis on ajoute de l'eau (200 ml). On sépare  
la couche benzénique et on la lave à l'eau. Après séchage sur  
du sulfate de magnésium, on évapore le benzène sous vide pour  
30 obtenir une huile. On purifie l'huile par chromatographie sur  
gel de silice et élution avec un mélange benzène : méthanol (4:1).  
On transforme l'amine pure (10,1 g) en chlorhydrate que l'on  
recristallise dans un mélange méthyléthylcétone : méthanol (15:1).  
On obtient 9,4 g de produit fondant à 198 - 200° C.

## 35 Analyse élémentaire

Calculée pour  $C_{20}H_{23}NO - HCl$  : C = 72,81; H = 7,33; N = 4,25  
Cl = 10,75.

Trouvée : C = 72,79; H = 7,39; N = 4,20; Cl = 10,84.

Exemple 297-Hydroxy-3-(3-phénylallyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine  
(Méthode C)

- On ajoute de la triéthylamine (8,15 g, 0,082 mole) à une solution de bromhydrate de 7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (10 g, 0,041 mole) dans du diméthylformamide (35 ml). Après 5 minutes, on ajoute goutte à goutte pendant 15 minutes du 3-chloropropénylbenzène (6,25 g, 0,041 mole). On agite le milieu réactionnel à la température de la pièce pendant 4 heures.
- 10 On ajoute de l'eau et on isole le produit par extraction par l'acétate d'éthyle. On sèche l'extrait d'acétate d'éthyle sur du sulfate de magnésium, puis on évapore le solvant sous vide pour obtenir le composé cité en titre sous forme d'un solide que l'on recristallise dans le mélange éther diisopropylique :
- 15 méthanol (5 : 1). On obtient 8,1 g de produit fondant à 158-159°C.

## Analyse élémentaire

Calculée pour  $C_{19}H_{21}NO$  - Cl : C = 81,68; H = 7,58;  
N = 5,01;

Trouvée : C = 81,63; H = 7,87; N = 5,28.

20 Exemple 307-Hydroxy-3-(trans-2-phénylcyclopropylméthyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine(Méthode D)

- On ajoute de la triéthylamine (15,5 g, 0,154 mole) à une solution de bromhydrate de 7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (12,5 g, 0,0512 mole) dans du diméthylformamide (100 ml), que l'on agite à la température de la pièce. Après 5 minutes, on ajoute goutte à goutte pendant 20 minutes du chlorure de l'acide trans-2-phénylcyclopropanecarboxylique
- 30 (18,45 g, 0,1024 mole). On agite le mélange réactionnel à la température de la pièce pendant 3 heures. On dilue le mélange réactionnel avec de l'acétate d'éthyle (400 ml) et de l'eau (200 ml). On lave l'extrait d'acétate d'éthyle avec de l'acide chlorhydrique (3N) et une solution de bicarbonate de sodium. On
- 35 sèche la couche d'acétate d'éthyle sur du sulfate de magnésium et on évapore sous vide pour obtenir une gomme (18 g). On dissout cette substance dans du tétrahydrofurane (100 ml) et on ajoute goutte à goutte la solution à une suspension d'hydrure double de lithium et d'aluminium (3,9 g, 0,1024 mole) dans du tétrahydro-
- 40 furane (100 ml), pendant 30 minutes à la température de la pièce.

On agite le mélange réactionnel à la température de la pièce pendant 3 heures. On ajoute avec précaution de l'acétate d'éthyle (15 ml), puis une solution aqueuse saturée de tartrate d'ammonium (200 ml). On sépare la couche tétrahydrofurannique et on l'évapore sous vide. On sèche le résidu par distillation azéotrope avec du benzène (750 ml), puis on triture le solide avec de l'acétone et on filtre pour obtenir le composé cité en titre. (12,55 g). On recristallise l'amine dans le méthanol. On obtient 10,4 g d'un produit fondant à 190 - 192° C.

10 Analyse élémentaire

Calculée pour  $C_{20}H_{23}NO$  : C = 81,87; H = 7,90; N = 4,77.

Trouvée : C = 81,73; H = 7,90; N = 4,77.

Exemple 31

3-(β-Acétoxyéthyl)-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

15 On dissout dans du méthanol à -40° C de la 7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (12 g, 0,068 mole) et de l'oxyde d'éthylène (4 g, 0,091 mole). On agite la solution jusqu'à ce que la température monte à la température de la pièce, pendant 6 heures. On évapore sous vide l'excès d'oxyde d'éthylène et de solvant et on obtient une huile. On peut cristalliser l'huile dans l'éther diisopropylique pour obtenir la 3-(β-hydroxyéthyl)-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (p.f. 79 - 80°C).

20

Analyse élémentaire

25 Calculée pour  $C_{13}H_{19}NO_2$  : C = 70,55; H = 8,65; N = 6,33

Trouvée : C = 70,34; H = 8,33; N = 6,56.

On dissout l'alcool brut dans de la pyridine (25 ml) et on refroidit la solution à 10° C. On ajoute de l'anhydride acétique (9 ml) et on laisse le milieu réactionnel à la température de la pièce pendant 16 heures. L'évaporation sous vide de la pyridine et de l'anhydride acétique fournit une gomme que l'on dissout dans l'eau. On alcalinise la solution avec une solution de carbonate de sodium, et on extrait l'huile précipitée par de l'éther diéthylique. L'évaporation de l'éther fournit une

30

35 huile qui est un mélange de l'ester voulu et de l'alcool. On dissout l'huile dans du benzène et on ajoute du chlorure d'acétyle (1 ml). Après 3 heures à la température de la pièce, on évapore sous vide le solvant et on met le résidu en suspension dans de l'éther diéthylique et on le traite par de l'acide

40

chlorhydrique. On filtre le chlorhydrate précipité et on le

recristallise dans la méthyléthylcétone. On obtient 8 g d'un produit fondant à 155 - 157° C.

Analyse élémentaire

Calculée pour  $C_{15}H_{21}NO_3$  -HCl : C = 60,07; H = 7,40;  
N = 4,67; Cl = 11,82.

Trouvée : C = 59,96; H = 7,31; N = 4,87; Cl = 11,82.

Exemple 32

3-(β-Acétoxyéthyl)-7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

10 On dissout de la 7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (13,98 g, 0,0855 mole) et de la triéthylamine (17,9 g, 0,18 mole) dans du diméthylformamide (60 ml) et on chauffe la solution en l'agitant à 100° C. On ajoute goutte à goutte de l'acétate de 2-chloroéthyle (22 g, 0,18 mole) pendant 15 5 minutes. Après 5 heures à 100° on refroidit le milieu réactionnel et on le dilue avec de l'acétate d'éthyle (300 ml). On lave l'extrait d'acétate d'éthyle à l'eau et on le sèche sur du sulfate de magnésium. L'évaporation sous vide du solvant fournit une huile. On extrait l'huile avec de l'éther diisopropylique à 20 chaud et on refroidit la solution résultante à -70° C. Une gomme précipite et on décante le solvant surnageant. La solution laisse précipiter une petite quantité (1,3 g) de l'ester voulu. On évapore sous vide le solvant et on combine le résidu à la gomme obtenue ci-dessus et on les chromatographie sur gel de 25 silice. L'élution avec le mélange benzène:méthanol (9:1) fournit l'ester voulu (4,7 g) sous forme d'une gomme. On transforme les produits combinés (1,3 g + 4,7 g) en oxalate que l'on recristallise dans le mélange méthanol:éther (2:1) (p.f. 161 - 163°C).

Analyse élémentaire

30 Calculée pour  $C_{16}H_{21}NO_7$  : C = 56,63; H = 6,24; N = 4,13.  
Trouvée : C = 56,76; H = 6,25; N = 4,38.

Exemple 33

3-(β-Acétoxypropyl)-7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

35 On met en suspension de la 7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (13 g, 0,08 mole) dans du méthanol (200 ml) en chauffant à reflux. On ajoute goutte à goutte pendant 10 minutes du 1,2-propylèneoxyde (5,55 g, 0,096 mole) et on agite le mélange réactionnel en le chauffant à reflux pendant encore 15 minutes.  
40 On ajoute une portion supplémentaire de 1,2-propylèneoxyde

(1,66 g, 0,0286 mole) et on continue la réaction pendant une heure et demie. On évapore sous vide l'excès de réactif et de méthanol et on cristallise le résidu dans un mélange de méthanol (35 ml) et d'acétate d'éthyle (100 ml) (p.f. 162-166°C).

5 On recristallise l'alcool dans l'acétate d'éthyle (p.f. 164-166°C).

#### Analyse élémentaire

Calculée pour  $C_{13}H_{19}NO_2$  : C = 70,55; H = 8,65; N = 6,33.

Trouvée : C = 70,63; H = 8,63; N = 6,29.

On ajoute goutte à goutte du bromure de benzyle (13,7 g, 10 0,08 mole) à une solution de 7-hydroxy-3-( $\beta$ -hydroxypropyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (14,7 g, 0,0665 mole) et d'hydroxyde de potassium (3,92 g, 0,07 mole) dans de l'éthanol absolu (80 ml), en chauffant à reflux, pendant une heure et demie. On chauffe à reflux le milieu réactionnel pendant encore 1 heure 15 et demie. On filtre le bromure de potassium précipité et on évapore le filtrat à siccité sous vide. On dissout le résidu dans de l'acétate d'éthyle et de l'eau. On sépare l'extract d'acétate d'éthyle et on le sèche sur du sulfate de magnésium. L'évaporation de l'acétate d'éthyle fournit une huile (20,4 g).

20 On fait une chromatographie de l'huile sur du gel de silice, et l'élution de la colonne avec un mélange méthanol : benzène (1:9) fournit le composé pur sous forme d'huile qui, lorsqu'elle est solidifiée, a un point de fusion de 66-70° et un poids de 14 g. On recristallise le produit dans l'éther de pétrole 25 (40 - 60°C). Son point d'ébullition est alors de 73-75°C.

#### Analyse élémentaire

Calculée pour  $C_{20}H_{25}NO_2$  : C = 77,13 ; H = 8,09; N = 4,50.

Trouvée : C = 77,20; H = 7,95; N = 4,64.

On dissout dans du benzène (100 ml) de la 7-benzyloxy-3-30 ( $\beta$ -hydroxypropyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (14 g, 0,045 mole) et de la triéthylamine (5,05 g, 0,05 mole), et on refroidit la solution à 10°. On ajoute goutte à goutte du chlorure d'acétyle (3,92 g, 0,05 mole) au milieu réactionnel agité, pendant 15 minutes. Après avoir agité le milieu réactionnel pendant deux heures à la température de la pièce, on filtre 35 la solution benzénique pour éliminer le chlorhydrate de triéthylamine. On lave la solution benzénique à l'eau et avec une solution de carbonate de sodium, puis on la sèche sur du sulfate de magnésium. L'évaporation sous vide du benzène fournit 40 l'ester brut (14 g). On hydrogène l'ester dans une solution

d'acide acétique (200 ml) sur du charbon à 5 % de palladium (2 g) sous 3,4 atmosphères et à la température de la pièce. Après 8 heures, l'absorption d'hydrogène cesse et on enlève le catalyseur par filtration. On évapore l'acide acétique sous vide et on dissout le résidu dans du chloroforme. On lave la solution chloroformique avec une solution de carbonate de sodium et de l'eau. L'évaporation sous vide du chloroforme fournit le composé cité en titre sous forme d'une huile (10,2 g). On transforme l'huile en oxalate que l'on recristallise dans le méthanol. On obtient 6,5 g de produit fondant à 195 - 197°.

10 Analyse élémentaire

Calculée pour  $C_{17}H_{23}NO_7$  : C = 57,78; H = 6,56; N = 3,96.

Trouvée : C = 58,03; H = 6,51; N = 3,84.

#### Exemple 34

#### 15 3-(2-p-Aminophényl-1-méthyléthyl)-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

On dissout dans du toluène (100 ml) de la 7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (10 g, 0,0565 mole), de la 1-(p-nitrophényl)-2-propanone (11 g, 0,062 mole) et de l'acide p-toluènesulfonique (0,2 g), et on chauffe à reflux pendant 20 heures. On prévoit un appareil Dean-Stark pour recueillir l'eau éliminée. On dilue la solution toluénique avec du méthanol (200 ml) et on la refroidit à 10°. On ajoute par portions du borohydrure de sodium (8,5 g, 0,226 mole) au milieu de réaction agité, pendant 20 minutes. On agite le milieu réactionnel à la température de la pièce pendant 4 heures. On ajoute avec précaution de l'eau (100 ml) et de l'éther diéthylique (100 ml). On sépare la couche organique et on la lave avec de l'acide chlorhydrique dilué. Il se forme un précipité gommeux que l'on sépare et que l'on alcalinise ensuite avec une solution d'hydroxyde de sodium. On alcalinise également la solution aqueuse acide. On combine les insolubles basiques et on les extrait par l'éther diéthylique. On sèche la solution étherée sur du sulfate de magnésium. L'évaporation du solvant fournit une huile rouge foncé (10,6 g). On purifie l'huile par chromatographie sur gel de silice. L'élution de la colonne avec un mélange benzène: éther diéthylique (1:1) fournit la 7-méthoxy-3-(1-méthyl-2-p-nitrophényl-éthyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine sous forme d'une huile. On transforme l'amine en chlorhydrate que l'on recristallise dans le méthanol. On obtient 3,9 g d'un produit fondant à 223-230°.



## Analyse élémentaire

Calculée pour  $C_{20}H_{24}N_2O_3 - HCl$  : C = 63,74; H = 6,69;  
N = 7,43; Cl = 9,41.

Trouvée : C = 63,77; H = 6,69; N = 7,48; Cl = 9,72.

- 5 On dissout le chlorhydrate d'amine (2,4 g, 0,0064 mole) dans du méthanol (75 ml) contenant de l'acide chlorhydrique concentré (1 ml) et on charge la solution avec un catalyseur de charbon à 5 % de palladium. On hydrogène le groupement nitro à 3,4 atmosphères pendant 15 minutes. On filtre la solution pour éliminer le catalyseur et on l'évapore pour obtenir le composé brut cité en titre, sous forme de son dichlorhydrate. On purifie le sel par cristallisation dans le mélange méthanol : éther diéthylique (2 :1). Le produit obtenu fond à 245-255° C.
- 10 Analyse élémentaire

- 15 Calculée pour  $C_{20}H_{26}N_2O - 2HCl$  : C = 62,65; H = 7,36;  
N = 7,31; Cl = 18,50.
- Trouvée : C = 62,47; H = 7,51; N = 7,33; Cl = 18,13.

Exemple 353-(p-Acétamidophénéthyl)-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-20 benzazépine

- On ajoute de la triéthylamine (11,0 g, 0,108 mole) à une suspension de dichlorhydrate de 3-(p-aminophénéthyl)-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (13 g, 0,035 mole) dans du chloroforme (200 ml). On agite le mélange et on le refroidit dans un bain d'eau et de glace. On ajoute goutte à goutte pendant 5 minutes du chlorure d'acétyl (3,3 g, 0,042 mole) et on agite le mélange réactionnel à la température de la pièce pendant une heure. On filtre la substance insoluble pour obtenir le composé cité en titre sous forme de son chlorhydrate
- 25 (p.f. 289 - 290° C, 8,0 g).

## Analyse élémentaire

Calculée pour  $C_{21}H_{26}N_2O_2 - HCl$  : C = 67,28; H = 7,26;  
N = 7,47; Cl = 9,46.

Trouvée : C = 67,10; H = 7,56; N = 7,53; Cl = 9,34.

35 Exemple 367-Méthoxy-3/2-(4-phényl-1-pipérazinyl)éthyl/- 1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

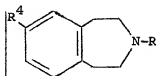
- On ajoute goutte à goutte pendant 30 minutes une solution de chlorure de 2-(4-phényl-1-pipérazinyl)éthyle (16,5 g, 40 0,074 mole) dans du benzène (50 ml) à une solution de

7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (11,9 g, 0,067 mole),  
de triéthylamine (7,5 g, 0,074 mole) et de diméthylformamide  
(30 ml) dans du benzène (90 ml) à la température de la pièce.  
On agite le mélange réactionnel à la température de la pièce  
5 pendant 6 heures, puis à reflux pendant 24 heures. On dilue le  
mélange réactionnel refroidi avec de l'eau et on sépare la  
couche benzénique, on la sèche sur du sulfate de magnésium et  
on l'évapore sous vide. L'huile résiduelle se solidifie et on  
cristallise le solide dans l'isopropanol pour obtenir le composé  
10 cité en titre. On obtient 9,2 g d'un produit fondant à  
103-104° C.












On transforme dans une solution de méthanol l'amine en  
dichlorhydrate que l'on recristallise dans le méthanol  
(p.f. 282 - 286° C avec décomposition).

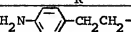
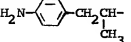

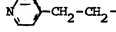
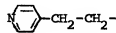
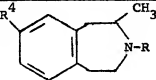


15 Analyse élémentaire












Calculée pour  $C_{23}H_{31}N_3O - 2HCl$  : C = 61,94; H = 7,65;  
N = 9,43; Cl = 15,91.  
Trouvée : C = 62,16; H = 7,88; N = 9,64; Cl = 15,92.

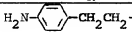
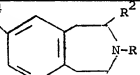








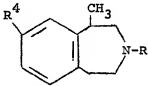





## Exemples supplémentaires

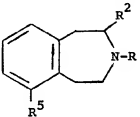
	R <sup>4</sup>	R	
	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -	3-(3-Méthylallyl)-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
5	HO	CH <sub>3</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -	7-Hydroxy-3-(3-méthylallyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
	CH <sub>3</sub> O	 -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	7-Méthoxy-3-(3-phénylpropyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
10	HO	 -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	7-Hydroxy-3-(3-phénylpropyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
	CH <sub>3</sub> O	 -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-( <i>m</i> -Aminophénéthyl)-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
15	HO	 -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3-( <i>m</i> -Aminophénéthyl)-7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
	CH <sub>3</sub> O	 -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3-( <i>o</i> -Aminophénéthyl)-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
20	HO	 -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3-( <i>o</i> -Aminophénéthyl)-7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
25	HO	CH <sub>3</sub> CONH-  -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-( <i>p</i> -Acétamidophénéthyl)-7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> NH-  -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	7-Méthoxy-3-( <i>p</i> -méthylaminophénéthyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
30	HO	CH <sub>3</sub> NH-  -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	7-Hydroxy-3-( <i>p</i> -méthylaminophénéthyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
35	CH <sub>3</sub> O	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-  -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-( <i>p</i> -Diméthylaminophénéthyl)-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
40	HO	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-  -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-( <i>p</i> -Diméthylaminophénéthyl)-7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

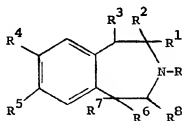
$R^4$		
H		3-(p-Aminophénéthyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
HO		3-(2-p-Aminophényl-1-méthyléthyl)-7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
5 CH <sub>3</sub> O		7-Méthoxy-3-(2-méthylallyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
10 CH <sub>3</sub> O		7-Méthoxy-3- $\sqrt{2}$ -(4-pyridyl)-éthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
HO		7-Hydroxy-3- $\sqrt{2}$ -(4-pyridyl)-éthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
		
15 CH <sub>3</sub> O	$(CH_3)_2C=CH-CH_2-$	3-(3,3-Diméthylallyl)-8-méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
20 CH <sub>3</sub> O	$(CH_3)_2C=CH-CH_2-$	(+)-3-(3,3-Diméthylallyl)-8-méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
20 CH <sub>3</sub> O	$(CH_3)_2C=CH-CH_2-$	(-)-3-(3,3-Diméthylallyl)-8-méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
25 HO	$(CH_3)_2C=CH-CH_2-$	3-(3,3-Diméthylallyl)-8-hydroxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
25 HO	$(CH_3)_2C=CH-CH_2-$	(+)-3-(3,3-Diméthylallyl)-8-hydroxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
30 HO	$(CH_3)_2C=CH-CH_2-$	(-)-3-(3,3-Diméthylallyl)-8-hydroxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
35 CH <sub>3</sub> O		3-Cyclopropylméthyl-8-méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
35 HO		3-Cyclopropylméthyl-8-hydroxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

R <sup>4</sup>	R	
CH <sub>3</sub> O	 -CH <sub>2</sub> -	3-Cyclobutylméthyl-8-méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H, 3-benzazépine
HO	 -CH <sub>2</sub> -	3-Cyclobutylméthyl-8-hydroxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H, 3-benzazépine
5 CH <sub>3</sub> O	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> -	3-Allyl-8-méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H, 3-benzazépine
10 HO	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> -	3-Allyl-8-hydroxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H, 3-benzazépine
CH <sub>3</sub> O	CH <sub>2</sub> =C(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -	8-Méthoxy-2-méthyl-3-(2-méthylallyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H, 3-benzazépine
15 HO	CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -	8-Hydroxy-2-méthyl-3-(2-méthylallyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H, 3-benzazépine
CH <sub>3</sub> O	 -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	8-Méthoxy-2-méthyl-3-phénéthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H, 3-benzazépine
20 HO	 -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	8-Hydroxy-2-méthyl-3-phénéthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H, 3-benzazépine
25 CH <sub>3</sub> O	 -CH=CH-CH <sub>2</sub> -	8-Méthoxy-2-méthyl-3-(3-phénylallyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H, 3-benzazépine
HO	 -CH=CH-CH <sub>2</sub> -	8-Hydroxy-2-méthyl-3-(3-phénylallyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H, 3-benzazépine
30 CH <sub>3</sub> O	H <sub>2</sub> N-  -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-(p-Aminophénéthyl)-8-méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H, 3-benzazépine
35 CH <sub>3</sub> O	H <sub>2</sub> N-  -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(+)-3-(p-Aminophénéthyl)-8-méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H, 3-benzazépine
CH <sub>3</sub> O	H <sub>2</sub> N-  -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(-)-3-(p-Aminophénéthyl)-8-méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H, 3-benzazépine
40 HO	H <sub>2</sub> N-  -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	3-(p-Aminophénéthyl)-8-hydroxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H, 3-benzazépine
HO	H <sub>2</sub> N-  -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(+)-3-(p-Aminophénéthyl)-8-hydroxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H, 3-benzazépine
45		

R <sup>4</sup>		R	
HO			(-)-3-(p-Aminophénéthyl)-8-hydroxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
CH <sub>3</sub> O	H		8-Méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
HO	H		6-Hydroxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
H	H		2-Méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
		R <sup>2</sup>	
R <sup>4</sup>	R	R <sup>2</sup>	
10 CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> O	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -	H-	O-Méthoxyméthyl-3-(3,3-diméthylallyl)-7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
15 CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> O	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	O-Méthoxyméthyl-3-(3,3-diméthylallyl)-8-hydroxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
20 	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -	H-	3-(3,3-Diméthylallyl)-7-nicotinoyloxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
25 	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	3-(3,3-Diméthylallyl)-2-méthyl-8-nicotinoyloxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
CH <sub>3</sub> O	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -		3-(3,3-Diméthylallyl)-8-méthoxy-2-phényl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
30 HO	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -		3-(3,3-Diméthylallyl)-8-hydroxy-2-phényl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
35 CH <sub>3</sub> O	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -		2-Benzyl-3-(3,3-diméthylallyl)-8-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

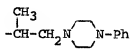


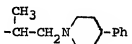
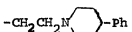
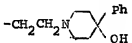
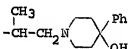
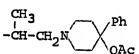
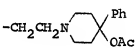
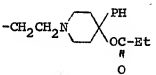
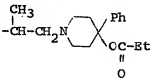
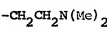
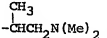
	R <sup>4</sup>	R	R <sup>2</sup>	
	HO	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -		2-Benzyl-3-(3,3-diméthylallyl)-8-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
5	CH <sub>3</sub> O	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	3-(3,3-Diméthylallyl)-2-éthyl-8-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
10	HO	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	3-(3,3-Diméthylallyl)-2-éthyl-8-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
				
	R <sup>4</sup>	R		
15	CH <sub>3</sub> O	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -		3-(3,3-Diméthylallyl)-8-méthoxy-1-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
	HO	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -		3-(3,3-Diméthylallyl)-8-hydroxy-1-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
20	CH <sub>3</sub> O	 -CH <sub>2</sub> -		3-Cyclopropylméthyl-8-méthoxy-1-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
	HO	 -CH <sub>2</sub> -		3-Cyclopropylméthyl-8-hydroxy-1-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
25	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> -		3-Allyl-8-méthoxy-1-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
	HO	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> -		3-Allyl-8-hydroxy-1-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
30	CH <sub>3</sub> O	 -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		8-Méthoxy-1-méthyl-3-phénéthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
	HO	 -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		8-Hydroxy-1-méthyl-3-phénéthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
35	CH <sub>3</sub> O	H <sub>2</sub> N-  -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		3-(p-Aminophénéthyl)-8-méthoxy-1-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

R <sup>4</sup>		R	
HO		$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	3-(p-Aminophénéthyl)-8-hydroxy-1-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
CH <sub>3</sub> O	5	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$	8-Méthoxy-1-méthyl-3-(3-phénylallyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
HO		$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$	8-Hydroxy-1-méthyl-3-(3-phénylallyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
			
R <sup>5</sup>		R	R <sup>2</sup>
CH <sub>3</sub> O	10	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-$	H
HO		$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-$	H
CH <sub>3</sub> O	15	$(\text{CF}_3)_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-$	CH <sub>3</sub>
HO	20	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-$	CH <sub>3</sub>
			3-(3,3-Diméthylallyl)-6-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
			3-(3,3-Diméthylallyl)-6-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
			3-(3,3-Diméthylallyl)-6-méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
			3-(3,3-Diméthylallyl)-6-hydroxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

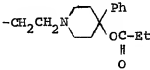
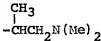
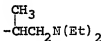

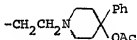
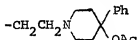
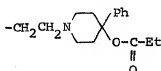
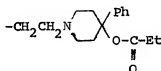


R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{N-Ph}$	H	H	H	HO	H	H	H	H

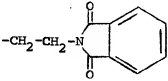
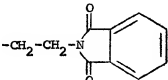
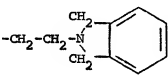
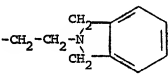
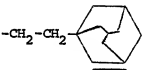
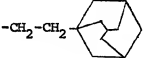


R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
	H	H	H	HO	H	H	H	H
	H	H	H	HO	H	H	H	H
	H	H	H	HO	H	H	H	H
	H	H	H	HO	H	H	H	H
	H	H	H	HO	H	H	H	H
	H	H	H	HO	H	H	H	H
	H	H	H	HO	H	H	H	H
	H	H	H	HO	H	H	H	H
	H	H	H	HO	H	H	H	H
	H	H	H	HO	H	H	H	H
	H	H	H	HO	H	H	H	H
	H	H	H	HO	H	H	H	H
	H	H	H	HO	H	H	H	H

R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Et})_2$	H	H	H	HO	H	H	H	H
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CHCH}_2\text{N}(\text{Et})_2 \end{array}$	H	H	H	HO	H	H	H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \\ \text{Cyclohexane} \end{array}$	H	H	H	HO	H	H	H	H
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}-\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \\ \text{Cyclohexane} \end{array} \end{array}$	H	H	H	HO	H	H	H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{N-Ph} \diagdown \\ \text{Cyclohexane} \end{array}$	H	H	H	$\text{CH}_3\text{O}$	H	H	H	H
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}-\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{N-Ph} \diagdown \\ \text{Cyclohexane} \end{array} \end{array}$	H	H	H	$\text{CH}_3\text{O}$	H	H	H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2 \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{Cyclohexane} \end{array}$	H	H	H	$\text{CH}_3\text{O}$	H	H	H	H
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}-\text{CH}_2\text{N} \end{array}$	H	H	H	$\text{CH}_3\text{O}$	H	H	H	H
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}-\text{CH}_2 \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{Cyclohexane} \end{array} -\text{Ph} \end{array}$	H	H	H	$\text{CH}_3\text{O}$	H	H	H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{Cyclohexane} \end{array} -\text{Ph}$	H	H	H	$\text{CH}_3\text{O}$	H	H	H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{Ph} \diagdown \\ \text{Cyclohexane} \end{array} \text{OH}$	H	H	H	$\text{CH}_3\text{O}$	H	H	H	H
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CHCH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{Ph} \diagdown \\ \text{Cyclohexane} \end{array} \text{OH} \end{array}$	H	H	H	$\text{CH}_3\text{O}$	H	H	H	H
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CHCH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{Ph} \diagdown \\ \text{Cyclohexane} \end{array} \text{OAc} \end{array}$	H	H	H	$\text{CH}_3\text{O}$	H	H	H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{Ph} \diagdown \\ \text{Cyclohexane} \end{array} \text{OAc}$	H	H	H	$\text{CH}_3\text{O}$	H	H	H	H
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CHCH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{Ph} \diagdown \\ \text{Cyclohexane} \end{array} \text{OC-Et} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	H	H	H	$\text{CH}_3\text{O}$	H	H	H	H

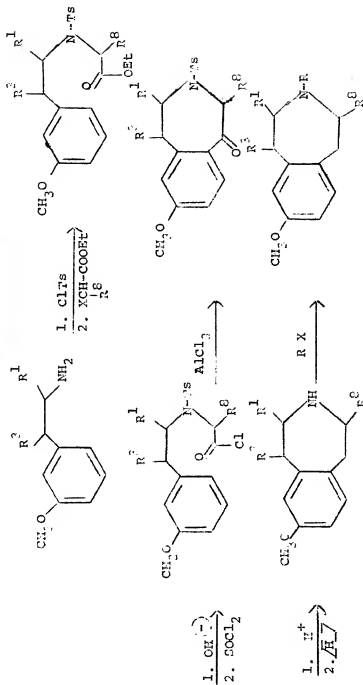
R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
	H	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	H
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(Me) <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	H
	H	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	H
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(Et) <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	H
	H	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	H
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> )	H	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	H
	H	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	H
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> )N-Ph	CH <sub>3</sub>	H	H	HO	H	H	H	H
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> )N-Ph	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	H
	CH <sub>3</sub>	H	H	HO	H	H	H	H
	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	H
	CH <sub>3</sub>	H	H	HO	H	H	H	H
	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	H

R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H
	H	H	H	OH	H	H	H	H
	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H
	H	H	H	OH	H	H	H	H
	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H
	H	H	H	OH	H	H	H	H
	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H
	H	H	H	OH	H	H	H	H
	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H
	CH <sub>3</sub>	H	H	OH	H	H	H	H
	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H
	H	H	H	OH	H	H	H	H

R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H
	H	H	H	OH	H	H	H	H
	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H
	H	H	H	OH	H	H	H	H
	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H
	H	H	H	OH	H	H	H	H

Le schéma de réaction C suivant illustre un procédé général de préparation des composés de formule I ayant une substitution alkyle sur le noyau azépine.

## Schéma de réaction C

ALKYL-SUBSTITUTION DU NOYAU APERFINE
 $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3 = \text{H}, \text{groupe alkyle inférieur}$ 
 $\text{X} = \text{halogène}$ 
 $\text{ClTs} = \text{chlorure de toluènesulfonyle}$

Exemple 373-(p-Aminophényl)-8-méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

- On ajoute goutte à goutte une solution de chlorure de p-toluènesulfonyl (28,8 g, 0,15 mole) dans du benzène (100 ml), à une solution de 2-(3-méthoxyphényl)-1-méthyléthylamine (23 g, 0,139 mole) et de triéthylamine (13 g, 0,15 mole) dans du benzène (200 ml) pendant 30 minutes. On agite le mélange réactionnel à la température de la pièce pendant 4 heures.
- 10 On filtre le chlorhydrate de triéthylamine précipité et on lave la solution benzénique avec de l'acide chlorhydrique (3N), de l'eau et une saumure saturée. On sèche la solution benzénique sur du sulfate de magnésium. L'évaporation du solvant fournit la N-toluène-p-sulfonyl-2-(3-méthoxyphényl)-1-méthyléthylamine sous forme d'une huile (42 g).
- On dissout le sulfonamide brut (43 g, 0,135 mole) dans de l'acétone (1100 ml). On ajoute du carbonate de potassium anhydre en poudre (135 g) et on agite le mélange réactionnel en le chauffant à reflux. On ajoute du bromacétate d'éthyle (33,7 g, 0,202 mole) en quatre portions égales à des intervalles de 30 minutes. Après agitation et chauffage à reflux pendant 20 heures, on filtre la solution refroidie pour enlever les sels. L'évaporation de l'acétone fournit un résidu huileux qui consiste principalement en l'amine alkylée. On hydrolyse la fonction ester en chauffant l'huile à reflux avec de l'éthanol (95%, 900 ml) et de l'hydroxyde de sodium (solution aqueuse à 10%, 270 ml) pendant 6 heures. On élimine l'éthanol dans un évaporateur rotatif et on dilue le résidu aqueux avec de l'eau (1 l) jusqu'à obtenir une solution limpide. On lave la solution avec de l'éther diéthylique, puis on la rend acide avec de l'acide chlorhydrique concentré. On extrait par l'éther le précipité huileux, puis on lave la solution étherée avec une solution de bicarbonate de sodium. On sépare la solution de bicarbonate et on l'acidifie avec de l'acide chlorhydrique concentré, et on isole l'acide précipité de l'éther diéthylique. On sèche la solution étherée sur du sulfate de magnésium. L'évaporation du solvant fournit la N-2-(3-méthoxyphényl)-1-méthyléthyl-N-toluène-p-sulfonyl glycine sous forme d'une huile visqueuse qui ne cristallise pas (40,5 g).
- 40 On chauffe à reflux l'acide brut (40 g, 0,106 mole) en

solution benzénique (500 ml) avec du chlorure de thionyle (25,3 g, 0,212 mole) pendant 9 heures. On enlève dans un évaporateur rotatif l'excès de chlorure de thionyle et de solvant. On dissout le chlorure d'acide brut dans du chlorure de méthylène (100 ml) et on ajoute cette solution goutte à goutte à une suspension de chlorure d'aluminium (17,4 g, 0,13 mole) dans du chlorure de méthylène (300 ml), que l'on a refroidie à  $-65^{\circ}\text{C}$ . L'addition prend 3 heures. On agite le mélange réactionnel à  $-65^{\circ}$  pendant encore 7 heures, puis on l'agite pendant qu'on le réchauffe à  $15^{\circ}\text{C}$  pendant 12 heures. On verse le mélange réactionnel sur un mélange glace (1500 g)/acide chlorhydrique concentré (75 ml), et on agite le mélange pendant 1 heure et demie. On sépare la couche de chlorure de méthylène et on la lave à l'eau, avec une solution de bicarbonate de sodium et une saumure saturée. L'évaporation du solvant fournit une huile (37 g). On purifie l'huile par chromatographie sur gel de silice. L'élution de la colonne avec un mélange acétone:benzène (1:40) fournit le composé brut cité en titre que l'on purifie par cristallisation dans le méthanol absolu. On obtient 11,4 g d'un produit fondant à  $119 - 121,5^{\circ}$ .

#### Analyse élémentaire

Calculée pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$ : C = 63,49; H = 5,89; N = 3,90; S = 8,92

Trouvée : C = 63,77; H = 6,04; N = 3,61; S = 8,93

Une autre élution de la colonne fournit l'isomère 9-méthoxy que l'on cristallise dans le méthanol absolu. On en recueille 1,5 g, fondant à  $127 - 128^{\circ}$ .

#### Analyse élémentaire

Calculée pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$ : C = 63,49; H = 5,89; N = 3,90; S = 8,92

Trouvée : C = 63,41; H = 6,03; N = 3,65; S = 9,16.

#### 1-Hydroxy-7-méthoxy-4-méthyl-3-toluène-p-sulfonyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

On ajoute pendant 5 minutes du borohydrure de sodium (1 g, 0,0264 mole) à une suspension de 7-méthoxy-4-méthyl-3-toluène-p-sulfonyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine-1-one (7,5 g, 0,0208 mole) dans l'éthanol absolu (100 ml) à la température de la pièce. On chauffe le mélange à  $60^{\circ}$  pendant 30 minutes, puis on enlève la source de chaleur. Après agitation pendant encore 3 heures à la température de la pièce, on verse



le mélange réactionnel sur un mélange glace/acide chlorhydrique concentré (500 ml/25 ml). On extrait le précipité dans du chloroforme. L'évaporation du chloroforme fournit une huile visqueuse qui fournit un solide par trituration avec l'éther diéthylique (5,4 g, point de fusion 83-87°). On cristallise le solide dans l'éther diéthylique pour obtenir le composé pur cité en titre (p.f. 84-87°).

#### Analyse élémentaire

IO Calculée pour  $C_{19}H_{23}NO_4S$  : C = 63,14; H = 6,41; N = 3,88;  
S = 8,87

Trouvée : C = 63,09; H = 6,40; N = 4,00; S = 9,11.

#### 8-Méthoxy-2-méthyl-3-toluène-p-sulfonyl-1,2-dihydro-3H,3-benzazépine

On dissout la 1-hydroxy-7-méthoxy-4-méthyl-3-toluène-  
15 p-sulfonyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (7 g, 0,0194 mole) et de l'acide p-toluènesulfonique (20 mg) dans du benzène (80 ml), et on chauffe à reflux la solution pendant 1 heure et demie. On condense le solvant sur un tube Soxhlet contenant des tamis moléculaires Linde Type 3A (1,6 mm). On évapore le  
20 solvant et on purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice. L'élution de la colonne avec le mélange acétone:benzène (3:100) fournit une huile qui se solidifie par trituration avec l'éther diisopropylique en donnant le composé cité en titre (5,0 g, p.f. 77-79°).

#### 25 Analyse élémentaire

Calculée pour  $C_{19}H_{21}NO_3S$  : C = 66,43; H = 6,16; N = 4,08;  
S = 9,34

Trouvée : C = 66,26; H = 6,28 ; N = 3,93; S = 9,23.

Une autre élution de la colonne fournit un solide que l'on  
30 cristallise dans le méthanol absolu (0,38 g, p.f. 177-182°).

#### Analyse élémentaire

Trouvée : C = 66,20; H = 6,38; N = 3,95; S = 9,52

#### 8-Méthoxy-2-méthyl-3-toluène-p-sulfonyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

35 On hydrogène une solution de 8-méthoxy-2-méthyl-3-toluène-p-sulfonyl-1,2-dihydro-3H,3-benzazépine (4,7 g, 0,0137 mole) dans de l'acide acétique (50 ml) sur du charbon à 5% de palladium (0,4 g) dans un appareil de Parr à une pression initiale de 2,5 atmosphères. L'absorption d'hydrogène est terminée en  
40 2 heures et demie. On filtre le catalyseur et on évapore le

filtrat à siccité. On triture le résidu avec de l'éther diisopropylique pour obtenir le composé cité en titre sous forme d'un solide (4,3 g). On cristallise le solide dans le méthanol absolu (p.f. 86-89°C).

#### 5 Analyse élémentaire

Calculée pour  $C_{19}H_{23}NO_3S$  : C = 66,07; H = 6,71; N = 4,06;  
S = 9,28

Trouvée : C = 66,10; H = 6,88; N = 3,97; S = 9,29

#### 8-méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

- 10 On met en suspension de la 8-méthoxy-2-méthyl-3-toluène-p-sulfonyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (1 g, 0,003 mole) dans de l'ammoniac liquide (35 ml). On ajoute petit à petit du sodium (0,15 g) jusqu'à ce que la coloration bleue persiste. Après encore 15 minutes, on ajoute du chlorure d'ammonium (2 g), et on laisse l'ammoniac s'évaporer. On ajoute de l'eau et on extrait les substances insolubles par l'éther diéthylique. L'évaporation de l'éther fournit une huile (0,62 g). On isole le composé cité en titre sous forme de chlorhydrate et on cristallise ce sel dans l'isopropanol (0,28 g).
- 20 p.f. 196-200°).

#### Analyse élémentaire

Calculée pour  $C_{12}H_{17}NO \cdot HCl$  : C = 63,29; H = 7,97;  
Cl = 15,57; N = 6,15

Trouvée : C = 63,34; H = 8,22; Cl = 15,33; N = 6,20.

- 25 En suivant le mode opératoire de l'exemple 26, on transforme en l'amide correspondant la 8-méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine en la traitant par l'acide p-nitrophénylacétique et le dicyclohexylcarbodiimide en solution tétrahydrofurannique. La réduction de l'amide en solution dans le méthanol sur de l'oxyde de platine fournit l'amine correspondante, la 3-(p-aminophénylacétyl)-8-méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine. On réduit l'amine par l'hydruure double de lithium et d'aluminium en chauffant à reflux dans du tétrahydrofuranne, pour obtenir le composé suivant la 3-(p-aminophényl)-8-méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine.

#### Exemple 38

#### 3-(p-Aminophényl)-8-hydroxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

- 40 En suivant le mode opératoire de l'exemple 27, on

déméthyle la 3-(p-aminophénéthyl)-8-méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine en la chauffant à reflux avec une solution aqueuse à 48% d'acide bromhydrique. On obtient le composé cité en titre sous forme de son bromhydrate en 5 neutralisant avec une solution de carbonate de potassium.

Exemple 39

3-(3,3-Diméthylallyl)-8-méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

En suivant le mode opératoire de l'exemple 3, on traite 10 la 8-méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine avec du 1-chloro-3-méthyl-2-butène et de la triéthylamine en solution dans le benzène et le diméthylformamide pour obtenir le composé cité en titre.

Exemple 40

15 3-(3,3-Diméthylallyl)-8-hydroxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

On traite de la 8-méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine en la chauffant à reflux avec une solution aqueuse à 48% d'acide bromhydrique. L'évaporation de l'acide 20 en excès fournit le composé suivant : le bromhydrate de 8-hydroxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine. En suivant le mode opératoire de l'exemple 4, on traite le bromhydrate de 8-hydroxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine avec de la triéthylamine en solution dans le diméthylformamide. 25 On traite l'amine résultante avec du 1-chloro-3-méthyl-2-butène pour obtenir le composé cité en titre.

Exemple 41

Méthiodure de 3-(p-aminophénéthyl)-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

30 On ajoute de l'iodométhane (1,5 g, 0,0114 mole) à une solution de 3-(p-aminophénéthyl)-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (3 g, 0,0103 mole) dans l'acétone (40 ml). On décante l'acétone du précipité gommeux, et on triture la gomme avec de l'alcool éthylique (95%) pour obtenir le méthiodure 35 solide. On recristallise le sel dans l'eau (0,8 g, p.f. 236 - 239°).

## Analyse élémentaire

Calculée pour  $C_{20}H_{27}IN_2O$  : C = 54,79; H = 6,21; I = 28,95;  
N = 6,39

Trouvée : C = 54,64; H = 6,29; I = 29,13; N = 6,39.

- 5 On a évalué sur des animaux de laboratoire l'activité analgésique des composés de la présente invention et leur aptitude à être des antagonistes des analgésiques narcotiques puissants. Il a été possible, en utilisant les méthodes d'essai conventionnelles sur les animaux, de démontrer les divers degrés de ces activités par un ou plusieurs méthodes et modes d'administration, à des doses qui ne donnent pas des manifestations de toxicité à l'échelle macroscopique. De plus, on a trouvé d'autres propriétés pharmacologiques des composés représentatifs de cette invention, comme une activité antihistaminique et anticholinergique. On n'a pas observé les symptômes reconnus de l'accoutumance à la drogue typique des opiacés, à la suite de l'administration de ces composés de benzazépine à un singe accoutumé à la morphine, ce qui montre que ces composés ne donnent pas d'accoutumance. Ainsi, les résultats des
- 20 essais pharmacologiques confirment l'affirmation que les composés de benzazépine de formules décrites dans cette demande de brevet ont un intérêt comme analgésiques antagonistes des narcotiques.

Résultats25 Activité analgésique

- Le Tableau I fournit un résumé des résultats obtenus quand on a testé l'activité analgésique de composés représentatifs de cette invention par les méthodes décrites. On a essayé également dans un but de comparaison un analgésique
- 30 antagoniste des narcotiques, la pentazocine, et des analgésiques narcotiques, la morphine et la codéine. D'après cette comparaison, il est évident que la majorité des composés qui présentent une activité significative à des doses inférieures à celles donnant des manifestations de toxicité, c'est-à-dire
- 35 inférieures à la dose la plus élevée ne donnant pas de symptôme (dose supérieure non symptomatique, DSNS), sont efficaces essentiellement par voie parentérale. Les composés SR654-66A, SR673-98A, SR727-52A, et SR701-77A qui sont actifs par voie orale sont des exceptions. La prédominance de l'efficacité
- 40 par voie parentérale est évidente en utilisant la méthode du

plateau chaud où on utilise la voie intrapéritonéale et en utilisant la méthode des convulsions où l'on administre le composé par voie sous-cutanée. Les composés les plus actifs sont le SR673-98A, le SR751-227A, le SR673-50A, et le SR753-850A. De plus, ces composés présentent également la séparation la plus grande entre la dose efficace et les doses toxiques ou léthales, ce qui présente un indice thérapeutique plus favorable.

Les composés les plus actifs indiqués dans le Tableau I sont comparables à la codéine dans la méthode d'essai du plateau chaud et sont 6 à 10 fois plus actifs que la pentazocine administrée par voie intrapéritonéale dans cet essai. Les composés qui présentent une activité par voie orale dans l'essai des convulsions (SR654-66A, SR673-98A) sont environ deux fois plus actifs que la pentazocine.

Les composés de benzazépine indiqués sur le Tableau II sont des exemples montrant l'activité d'antagonisme aux narcotiques déterminée par deux méthodes. L'inhibition de la mydriase à l'oxymorphone chez la souris met en évidence de façon qualitative l'activité antagoniste, alors que l'inhibition de l'anal-gésie à la morphine chez le rat permet d'exprimer de façon semi-quantitative cet antagonisme. L'activité d'antagonisme aux narcotiques est démontrée pour tous les composés de benzazépine du Tableau II par les deux méthodes d'essai. Les composés SR701-37A et SR673-98A apparaissent comme étant des antagonistes plus puissants que la pentazocine, alors que les composés SR673-50A, SR727-52A et SR727-51A<sup>sont</sup> à peu près aussi puissants. Aucun composé ne possède une activité se rapprochant de celle de la nalorphine, y compris la pentazocine normale. En plus de l'application thérapeutique de ces composés comme analgésiques, les antagonistes des narcotiques ont un intérêt dans le traitement de l'accoutumance aux narcotiques.

Pour tous les composés de benzazépine indiqués, il apparaît à divers degrés des manifestations de toxicité semblables, quand on augmente les doses, caractérisées par la dépression, l'ataxie, la respiration réduite, l'exophthalmie, la salivation, le larmolement, la vasodilatation, la cyanose et la mydriase. Le développement de convulsions cloniques modérées à importantes est également courant avec tous les composés, et on peut attribuer la mort des animaux à une défaillance

**TABLEAU I**  
**Activité analgésique des benzazéplines**

Composé N°	Nom	DSN <sup>8</sup>		LD50		plateau chaud		Convulsions	
		PO mg/kg	IP mg/kg	PO mg/kg	IP mg/kg	PO	IP	ED50 mg/kg	SC <sup>9</sup>
SR753-850A	Chlorhydrate de 7-méthoxy-3-(p-sulfamidophénéthyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	32	32	>1000	100	>32	9	>32	~7
SR673-50A	Chlorhydrate de N-phénéthyl-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	170	32	>1000	50	>170	12	>170	~11
SR654-66A	Chlorhydrate de 3-cyclopropyl-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	56	18	477	52	37	12	49	>18
SR673-98A	Dichlorhydrate de 3-(para-aminophényl-éthyl)-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	100	18	445	52	85	17	45	~6
SR727-51A	Chlorhydrate de 3-allyl-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	178	56	>1000	60	>178	42	>178	>56
SR727-52A	Chlorhydrate de 7-méthoxy-3-(3-phénylallyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	100	18	316	26	125	>18	120	>18
SR709-8A	Chlorhydrate de 3-éthyl-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	125	30	1000	44	>125	15	>125	>32
SR701-77A	Chlorhydrate de 7-méthoxy-3-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	180	32	700	83	140	20	>180	>32

TABLEAU I (Suite)

Composé N°	Nom	DSNS*		LD50		plateau chaud		Convulsions	
		PO	IP	PO	IP	PO	IP	ED50	mg/kg SC
SR727-915A	Chlorhydrate de 7-méthoxy-3-n-propyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	316	32	686	50	>316	26	>316	>32
SR673-64A	Chlorhydrate de 7-hydroxy-3-phényléthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	178	56	>1000	140	>178	26	>178	
SR701-87A	Chlorhydrate de 3-allyl-7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	316	50	700	135	>316	35	>316	
SR751-227A	Dichlorhydrate de 7-méthoxy-3-(2-(4-phényl-1-pipérazinyl)-éthyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	100	32	~300	~80	~80	~3	>100	
SR725-61A	Dichlorhydrate de 3-(p-aminophé- néthyl)-7-hydroxy-1,2,4,5-tétra- hydro-3H,3-benzazépine	316	56	>1000	121	>315	37	>316	
SR727-42A	3-Cyclopentyl méthyl-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	178	56	784	75	>178	45	>178	
SR701-86	7-Hydroxy-3-(3-phénylallyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	1000	300	>1000	---	>1000	230	210	
	Pentazocine	316	316	~800	>500	>316	100	70	
	Morphine	56	10	~800	250	14	2,5	3	
	Codéine	100	32	540	104	20	12	17	

\* DSNS = Dose Supérieure (c'est-à-dire la plus élevée) \*\* PO = per Os = par voie buccale  
 non-symptomatique (c'est-à-dire ne donnant aucun symptôme) \*\*\* IP = Intrapéritonéale  
 \*\*\*\* SC = Sous-cutanée.

TABLEAU II

Activité d'antagonisme aux narcotiques des benzazépines

Composé N°	Nom	Antagonisme à la mydriase provoquée par l'oxymorphone		Antagonisme à l'analgésie provoquée par la morphine
		PO*	IP**	S.C.***
SR-701-37A	Chlorhydrate de 3-(3,3-diméthylallyl)-7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	+	+	+++
SR-673-98A	Dichlorhydrate de 3-(para-amino phényléthyl)-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	-	+	++
SR-673-50A	Chlorhydrate de N-phénéthyl-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	+	+	+
SR-727-52A	Chlorhydrate de 7-méthoxy-3-(3-phénylallyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	+	+	+
SR-727-51A	Chlorhydrate de 3-allyl-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	+	+	+
	Pentazocine	+	+	+
	Morphine	-	-	-
	Codéine	-	-	-
	Nalorphine	+	+	Environ 20 à 100 fois plus active que les composés indiqués ci-dessus.

\* PO = Per Os = voie buccale

\*\* IP = Intrapéritonéale

\*\*\* S.C. = Sous-cutanée.



respiratoire.

Activité antihistaminique et anticholinergique

Le Tableau III est un résumé de l'activité relative antihistaminique et anticholinergique des composés de benza-  
5 zépine, démontrée en utilisant des segments isolés d'iléon  
de cobaye. D'après ces résultats, il apparaît que l'action  
positive antihistaminique peut être établie pour les composés  
indiqués dans le tableau, le plus puissant d'entre eux,  
(le SR673-98A) étant approximativement 25 fois moins actif que  
IO la diphenhydramine, antihistaminique courant. Ces composés pré-  
sentent une activité anticholinergique faible par rapport à  
celle de l'atropine.

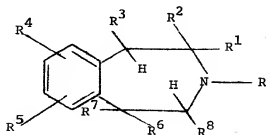
TABLEAU III

Activité antihistaminique et anticholinergique des  
benzazépines

5	<u>Composé</u>	Concentration nécessaire pour bloquer 50% de l'activité de	
		<u>Acétylcholine</u> <u>ug/20 ml</u>	<u>Histamine</u> <u>ug/20 ml</u>
	SR 701-37A	120	75
	SR 727-43A	220	20
IO	SR 701-89A	>1000	75
	SR 730-243A	94	54
	SR 673-98A	54	3
	SR 725-61A	840	100
	SR 654-66A	540	20
I5	SR 673-50A	74	10
	Atropine	0,0035	37
	Diphenhydramine	3,3	0,12

RE V E N D I C A T I O N S

## 1. Composé de formule



Formule I

- ou ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables, où R est l'hydrogène, un groupement alkyle inférieur ; un groupement
- 15 alcényle inférieur contenant de 3 à 6 atomes de carbone ; un groupement aralcényle inférieur ; un groupement aralkyle inférieur, le groupement aryle étant choisi dans le groupe formé des groupements phényle, tolyle, nitrophényle, aminophényle, acylaminophényle, méthoxyphényle, hydroxyphényle, méthylamino-
- 20 phényle, éthylaminophényle, diméthylaminophényle ; un groupement hydroxyalkyle estérifié par un acide inférieur ; un groupement hétérocyclique, 2-phthalimidoéthyle (la partie phényle étant éventuellement substituée en ortho, méta ou para par un groupement NH<sub>2</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, un halogène, un groupement alkyle) ;
- 25 2-(2-isoinдолinyl)éthyle (la partie phényle étant éventuellement substituée en ortho, méta ou para par un groupement NH<sub>2</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, un halogène, un groupement alkyle) ; 2-(1-adamantyl)-éthyle (la partie adamantyle étant éventuellement substituée par un groupement NH<sub>2</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, un halogène, un groupement alkyle) ;
- 30 2-(4-benzyl-1-pipérazinyl)-éthyle (la partie phényle étant éventuellement substituée en ortho, méta ou para par un groupement NH<sub>2</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, un halogène, un groupement alkyle) ; 2-(4-(o-méthylbenzyl)-1-pipérazinyl)-éthyle (la partie phényle étant éventuellement substituée en ortho, méta ou para par
- 35 un groupement NH<sub>2</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, un halogène, un groupement alkyle) ; R<sup>1</sup> est un atome d'hydrogène et R<sup>2</sup> est un atome d'hydrogène, un groupement alkyle inférieur ; ou R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> sont des groupements alkyle inférieur, ou R<sup>1</sup> est un atome d'hydrogène et R<sup>2</sup> est un groupement phényle ou
- 40 phényl(alkyle inférieur) ;

- $R^3$  est un atome H ou un groupement alkyle inférieur ;  
 $R^4$  et  $R^5$  sont des atomes d'hydrogène ou des groupements alcoxy inférieur ;  $CH_3OCH_2O-$  ; hydroxyle ; pyridinecarboxyle, amine, alkyle inférieur, des halogènes ou des groupements nitro ;  
 $R^6$  et  $R^7$  sont des atomes H ou des groupements alkyle inférieur, phényle ou phénylalkyle, et  
 $R^8$  est un atome d'hydrogène, un groupement alkyle inférieur, phényle ou phénylalkyle ; pourvu que
- 10 (a)  $R$  soit autre qu'un groupement alkyle inférieur, alkyle ou phénylalkyle quand  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$  et  $R^8$  sont chacun un atome d'hydrogène ; et  
(b)  $R^4$  soit autre qu'un atome de chlore quand  $R, R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7$  et  $R^8$  sont chacun un atome d'hydrogène ; et  
15 (c)  $R^4$  soit un groupement alkyle inférieur, alcoxy inférieur,  $CH_3OCH_2O-$ , hydroxyle, amine, nitro ou pyridine-carboxyle quand  $R$  est un atome d'hydrogène et  $R^1$  et  $R^3$  sont chacun un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur et  $R^2, R^6, R^7$  et  $R^8$  sont chacun un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle  
20 inférieur ou phényle et  $R^5$  est un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupement alkyle inférieur ; et  
(d)  $R^4$  soit un groupement hydroxyle ou pyridine-carboxyle quand  $R$  est un groupement pipéridinylalkyle ou pipérazinylalkyle et  $R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7$  et  $R^8$  sont chacun un atome d'hydrogène ;  
25 et  
(e)  $R$  soit autre qu'un atome d'hydrogène ou qu'un groupement propargyle quand  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$  et  $R^8$  sont chacun un atome d'hydrogène ; et  
(f)  $R^4$  soit autre qu'un atome de chlore en position 7 quand  
30  $R, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7$  et  $R^8$  sont chacun un atome d'hydrogène et  $R^1$  est un groupement méthyle.
2. Composé selon la revendication 1, où  $R^4$  et  $R^5$  sont des groupements hydroxyle ou alcoxy inférieur.  
3. Composé selon la revendication 1, où  $R^4$  et  $R^5$  sont des  
35 groupements hydroxyle ou alcoxy inférieur, et  $R$  est l'hydrogène, un groupement alkyle inférieur ou alcényle inférieur.  
4. Composé selon la revendication 1, où l'un des groupements  $R^4$  et  $R^5$  est l'hydrogène.  
5. Composé selon la revendication 1, où  $R^1$  est un groupement  
40 méthyle,  $R^2$  à  $R^8$  sont l'hydrogène et  $R$  est l'hydrogène ou

un groupement p-aminophénéthyle.

6. Composé selon la revendication 1, où  $R^1$  est un groupement méthyle,  $R^5$  est un hydroxyle en position 7,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  et  $R^8$  sont l'hydrogène et R est l'hydrogène ou un groupement

5 p-aminophénéthyle.

7. Composé selon la revendication 1, où  $R^1$  est un groupement méthyle,  $R^5$  un groupement méthoxy en position 7,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  et  $R^8$  sont l'hydrogène et R est l'hydrogène ou un groupement p-aminophénéthyle.

10 8. Composé selon la revendication 1, où  $R^1$  à  $R^8$  sont des atomes d'hydrogène et R est un groupement 2-(4-phényl-1-pipérazinyl)éthyle, 2-(4-phényl-1-pipéridinyl)éthyle, 3-phénylallyle, 3,3-diméthylallyle, cyclopropylméthyle, p-aminophénéthyle ou p-acétamidophénéthyle.

15 9. Composé selon la revendication 1, où  $R^5$  est un groupement hydroxyle en position 7,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  et  $R^8$  sont des atomes d'hydrogène et R est un groupement 2-(4-phényl-1-pipérazinyl)-éthyle, 2-(4-phényl-1-pipéridinyl)éthyle, allyle, 3-phénylallyle, 3,3-diméthylallyle, cyclopropylméthyle, phénéthyle, méthyle,

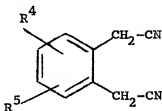
20 p-aminophénéthyle ou p-acétamidophénéthyle.

10. Composé selon la revendication 1, où  $R^5$  est un groupement  $OCH_3$  en position 7,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  et  $R^8$  sont des atomes d'hydrogène et R est un groupement 2-(4-phényl-1-pipérazinyl)-éthyle, 2-(4-phényl-1-pipéridinyl)éthyle, allyle, 3-phénylallyle,

25 3,3-diméthylallyle, cyclopropylméthyle, phénéthyle, méthyle, p-aminophénéthyle ou p-acétamidophénéthyle.

11. Procédé de préparation d'un composé ayant la Formule I, dans laquelle les groupements R à  $R^8$  sont tels que définis dans la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste, quand

30 R doit être l'hydrogène dans les composés ayant ladite formule I, à a) traiter un composé de formule



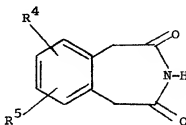
Formule II

35

40

avec un acide halohydrique dans un solvant polaire comme

l'acide acétique, chauffer le dérivé correspondant résultant qui est une 2-amino-4-halobenzazépine, pour obtenir un imide cyclique de formule

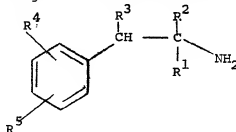


Formule III

et réduire sélectivement les groupements carbonyle adjacents au groupement imide du composé de Formule III ;

b) hydrogéner un composé ayant ladite formule II, ou

c) quand en outre l'un des substituants  $R^1$  à  $R^7$  doit être un groupement alkyle inférieur, phényle ou phényl (alkyle inférieur), faire réagir une amine de formule



Formule IV

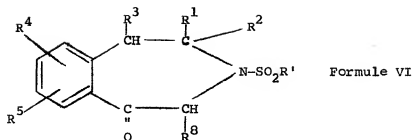
avec un composé de formule  $R' - SO_2X$ , dans laquelle

$R'$  est un radical organique et X un halogène, faire réagir le sulfonamide correspondant ainsi obtenu avec un ester de formule :



Formule V

dans laquelle Alk est un groupement hydrocarboné et X est un halogène, hydrolyser l'ester résultant, traiter l'acide ainsi obtenu avec un agent d'halogénéation, comme le chlorure de thionyle, pour obtenir l'halogénure d'acide correspondant, ajouter l'halogénure d'acide à une suspension froide d'halogénure d'aluminium pour obtenir une benzazépinone de formule



10

réduire sélectivement le groupement carbonyle de la partie azépinone du composé de Formule VI, et en éliminer le radical  $R'-SO_2-$  ;

et, lorsque R doit être autre que l'hydrogène, faire réagir un composé de Formule I dans laquelle R est l'hydrogène, avec un réactif de formule RX ou  $R-C : OX$  où R est autre que l'hydrogène et X est un halogène, ou avec un aldéhyde ou une cétone ayant au moins trois atomes de carbone ; et quand on utilise un réactif de formule  $R-C:OX$ , réduire sélectivement la partie carbonyle en un groupement méthylène.

12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce qu'on utilise le borane pour réduire les groupements carbonyle du composé ayant la formule III.

13. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce qu'on effectue l'hydrogénation du composé ayant la formule II, d'une façon catalytique, en utilisant un catalyseur au nickel de Raney.

14. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce qu'on utilise comme composé de formule  $R'-SO_2X$  le chlorure de p-toluènesulfonyle.

15. Procédé selon l'une ou l'autre des revendications 11 et 14, caractérisé en ce qu'on utilise comme ester ayant la Formule V, le bromacétate d'éthyle ou un de ses dérivés convenablement substitués.

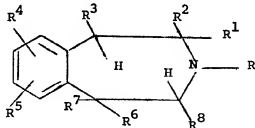
16. Procédé selon l'une quelconque des revendications 11, 14 et 15, caractérisé en ce qu'on réduit sélectivement avec du borohydrure de sodium, le groupement carbonyle du composé ayant la formule VI.

17. Procédé selon l'une des revendications 11 à 16, caractérisé en ce qu'on fait réagir un réactif de formule  $R-C:OX$  avec un composé ayant la Formule I où R est un atome d'hydrogène, et qu'on réduit la partie carbonyle du produit ainsi obtenu en un

groupement méthylène avec l'hydrure double de lithium et d'aluminium.

18. Procédé selon l'une quelconque des revendications 11 à 16, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de Formule I où
- 5 R est l'hydrogène, avec un aldéhyde ou une cétone ayant au moins trois atomes de carbone, et qu'on réduit par le borohydrure de sodium la double liaison de la partie liée à l'atome d'azote du noyau azépine du produit ainsi obtenu.
19. Composition pharmaceutique qui comprend un excipient et
- 10 un ingrédient actif qui est un composé ayant la Formule I où R à R<sup>8</sup> sont tels que définis dans la revendication 1, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
20. Composé selon la revendication 1, qui est la (-)-3-(p-aminophénéthyl)-8-méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,
- 15 3-benzazépine.
21. Composé selon la revendication 1, qui est la (+)-3-(p-aminophénéthyl)-8-méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H, 3-benzazépine.
22. Composé selon la revendication 1, qui est le chlorhydrate
- 20 de 7-méthoxy-3-(p-acétamidophénéthyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H, 3-benzazépine.
23. Composé selon la revendication 1, qui est le dichlorhydrate de 3-(para-aminophényléthyl)-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H, 3-benzazépine.
- 25 24. Composé selon la revendication 1, qui est le chlorhydrate de 3-(3,3-diméthylallyl)-7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H, 3-benzazépine.
25. Composition analgésique, caractérisée en ce que son principe actif est un composé de formule

30



35

Formule I

ou un de ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables, où R est un atome d'hydrogène ou un groupement: alkyle inférieur; alcényle inférieur contenant de 3 à 6 atomes de carbone;

40



72 04829

2171879

- aralcényle inférieur ; aralkyle inférieur, le groupement aryle étant choisi dans le groupe formé des groupements phényle, tolyle, nitrophényle, aminophényle, acylaminophényle, méthoxyphényle, hydroxyphényle, méthylaminophényle, éthylamino-5phényle, diméthylaminophényle ; un ester inférieur d'un groupement hydroxyalkyle ; un groupement hétérocyclique, 2-phthalimidoéthyle (la partie phényle étant éventuellement substituée en position ortho, méta ou para par un groupement  $\text{NH}_2$ , OH,  $\text{OCH}_3$ , un halogène, un groupement alkyle) ; 2-(2-isoindoliny1)-éthyle (la partie
- 10 phényle étant éventuellement substituée en position ortho, méta ou para par un groupement  $\text{NH}_2$ , OH,  $\text{OCH}_3$ , un halogène, un groupement alkyle) ; 2-(1-adamantyl)-éthyle (la partie adamantyle étant éventuellement substituée par un groupement  $\text{NH}_2$ , OH,  $\text{OCH}_3$ , un halogène, un groupement alkyle) ; 2-(4-benzyl-1-pipéraziny1)-
- 15 éthyle (la partie phényle étant éventuellement substituée en position ortho, méta ou para par un groupement  $\text{NH}_2$ , OH,  $\text{OCH}_3$ , un atome d'halogène, un groupement alkyle) ; 2-(4-(o-méthylbenzyl)-1-pipéraziny1)-éthyle (la partie phényle étant éventuellement substituée en position ortho, méta ou para par un groupement
- 20  $\text{NH}_2$ , OH,  $\text{OCH}_3$ , un halogène, un groupement alkyle) ;  $\text{R}^1$  est un atome d'hydrogène et  $\text{R}^2$  est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur, ou  $\text{R}^1$  et  $\text{R}^2$  sont des groupements alkyle inférieur, ou  $\text{R}^1$  est un atome d'hydrogène et  $\text{R}^2$  est un groupement phényle ou phényl-(alkyle
- 25 inférieur) ;  $\text{R}^3$  est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur ;  $\text{R}^4$  et  $\text{R}^5$  sont des atomes d'hydrogène ou des groupements alcoxy inférieur ;  $\text{CH}_3$   $\text{OCH}_2\text{O}$  - ; hydroxyle, pyridinecarboxyle, amine, alkyle inférieur, des atomes d'halogène ou des groupements nitro ;
- 30  $\text{R}^6$  et  $\text{R}^7$  sont des atomes d'hydrogène ou des groupements alkyle inférieur, phényle ou phénylalkyle, et  $\text{R}^8$  est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur, phényle ou phénylalkyle ; pourvu que R soit autre qu'un groupement alkyle inférieur, allyle ou phénylalkyle quand  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,
- 35  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  et  $\text{R}^8$  sont chacun un atome d'hydrogène.